

**Thema:**

**Fehlender Einfluss einer endogen oder exogen bedingten latent  
hyperthyreoten Stoffwechsellaage auf eine systemische  
Antikoagulationstherapie mit Cumarinderivaten bei Patienten mit benignen  
Schilddrüsenerkrankungen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Vorgelegt von:  
Anna Maria Eva Naubereit  
aus Bonn

2007

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Biersack
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. J. Oldenburg

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.10.2007

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Meinem Großvater



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1. 1. Physiologie der Schilddrüse	10
1. 1. 1. Schilddrüsenhormone	10
1. 1. 2. Hypothalamisch-hypophysäre Steuerung	11
1. 1. 3. Wirkung der Schilddrüsenhormone	11
1. 2. Schilddrüsenerkrankungen	13
1. 2. 1. Funktionelle Autonomie der Schilddrüse	13
1. 2. 2. Morbus Basedow	14
1. 3. Gerinnungssystem	15
1. 4. Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten	18
1. 4. 1. Pharmakologische Eigenschaften	18
1. 4. 2. Indikationen	19
1. 4. 3. Wichtige Laborparameter	20
1. 5. Einfluss der Schilddrüse auf den Gerinnungsstoffwechsel	21
<b>2. Eigene Untersuchung</b>	<b>23</b>
2. 1. Methodik	23
2. 1. 1. Patienten	23
2. 1. 1. 1. Ein- und Ausschlusskriterien	24
2. 1. 2. Studienpopulation	24
2. 1. 2. 1. Indikation für die systemische Antikoagulationstherapie	25
2. 1. 3. Studiendesign	25
2. 1. 3. 1. Bildung von Patientenuntergruppen zur statistischen Auswertung	26
2. 1. 3. 2. Statistische Auswertung	28
2. 1. 4. Radioiodtherapie	29
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
3. 1. Darstellung der untersuchten potentiellen Einflussfaktoren	30

3. 1. 1. Alters- und Gewichtsverteilung der eingeschlossenen Studienpatienten	30
3. 1. 2. Medikamentenanamnese (ohne Marcumar)	31
3. 1. 3. Schilddrüsenstoffwechsellage	33
3. 1. 4. Gerinnungs- und diverse Laborparameter	35
3. 2. Ergebnisse der statistischen Auswertung	37
3. 2. 1. Ergebnisse der „Analysis of Variance“	37
3. 2. 2. Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse	41
3. 2. 3. Ergebnisse des intraindividuellen Vergleiches	42
3. 3. Graphiken	42
<b>4. Diskussion</b>	<b>43</b>
4. 1. Studien-Limitationen	49
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>50</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>52</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>60</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>66</b>

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzung

ACE-Hemmer

ANOVA

BMI

Ca<sup>2+</sup>

DNA

Et al.

Etc.

fT3

fT4

Gamma-GT

GOT

GPT

Hrsg.

IHT

INR

Intraindiv. Vergl.

ISI

Lat. Hyperthyreose

M. Basedow

MAK

NSAR

PTT

T3

T4

TAK

TBG

Therap.

TRAK

### Definition

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer

Analysis of Variance

Body Mass Index

Calcium

Deoxyribonucleic Acid

Et alteri

Etcetera

Freies Triiodthyronin

Freies Thyroxin

Gamma-Glutamyl-Transpeptidase

Glutamat-Oxalat-Transaminase

Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Herausgeber

Immunhyperthyreose

International Normalized Ratio

Intraindividuellem Vergleich

International Sensitivity Index

Latente Hyperthyreose

Morbus Basedow

Mikrosomale Antikörper

Nichtsteroidale Antirheumatika

partielle Thromboplastinzeit

Triiodthyronin

Tetraiodthyronin oder Thyroxin

Thyreoglobulinantikörper

thyroxinbindendes Globulin

Therapeutisch

Thyroidearezeptor-Antikörper

TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (auch Thyreotropin)
Vs.	Versus
Weibl.	Weiblich
WHO	World Health Organisation
Z. n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

Die Schilddrüse mit den von ihr produzierten Hormonen beeinflusst zahlreiche Organsysteme des Menschen (unter anderem das Herz-Kreislaufsystem). Darüber hinaus modulieren die Schilddrüsenhormone den Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett- und Knochenstoffwechsel sowie den Gerinnungsstoffwechsel (Franchini, 2004). In Bezug auf den letztgenannten Einfluss können Funktionsstörungen der Schilddrüse somit zu Veränderungen der Hämostase führen (Franchini, 2004). Darüber hinaus beschrieben verschiedene Studien eine Wechselwirkung von Schilddrüsenhormonen mit der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten, wie zum Beispiel Marcumar (Feely et al., 1981; Kellett et al., 1986). Letztere haben sich in der Medizin zur Langzeitprophylaxe von thrombembolischen Erkrankungen, insbesondere bei Herzerkrankungen mit erhöhtem Embolierisiko wie dem Vorhofflimmern oder bei Z. n. mechanischem Herzklappenersatz, tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien etabliert (Hirsh et al., 2003).

Besonders Patienten mit einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) leiden aufgrund der erhöhten Katecholaminempfindlichkeit des Herzens relativ häufig an Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern, mit erhöhtem hämostasebedingtem Thrombembolisierungsrisiko, was eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten erforderlich macht (Landsberg, 1977). Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass bereits eine latente Hyperthyreose die Wahrscheinlichkeit, eine Herzrhythmusstörung zu entwickeln, erhöht (Col et al., 2004; Schicha et al., 2004; Surks et al., 2004).

Bislang gibt es in der Literatur nur wenige Studien (meist mit einer geringen Patientenzahl), einzelne Fallberichte oder ältere Studien, die sich mit einem möglichen Einfluss einer manifest hyperthyreoten Stoffwechsellage auf eine systemische Antikoagulation beschäftigen. Es gilt jedoch als erwiesen, dass sich erhöhte Konzentrationen von Thyroxin (T<sub>4</sub>) im Blut auf eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten auswirken (Harder und Thurmann, 1996). Zu einem möglichen Einfluss einer latenten Hyperthyreose auf eine systemische Antikoagulationstherapie wurden hingegen noch keine Untersuchungen publiziert, obwohl die latente Hyperthyreose im klinischen Alltag deutlich häufiger beobachtet wird als die manifeste.

## **1. 1. Physiologie der Schilddrüse**

Die im folgenden Kapitel hinsichtlich des physiologischen Schilddrüsenstoffwechsels angegebenen Daten sind in Anlehnung an Lang und Verrey sowie Voigt dargestellt (Lang und Verrey, 2005; Voigt, 1996).

### **1. 1. 1. Schilddrüsenhormone**

Die zentrale Aufgabe der Schilddrüse besteht in der Synthese, Speicherung und Sekretion der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin = Thyroxin). Beide werden durch Iodierung der Aminosäure Thyrosin gebildet. In T4 werden vier Iodatome eingebaut, T3 enthält drei Iodatome. Veränderungen der mit der Nahrung zugeführten Iodmenge beeinflussen den Regelkreislauf der Schilddrüse und wirken sich direkt auf ihre Morphologie und Funktion aus.

Die Schilddrüse verfügt über eine große hormonale Speicherkapazität. Der in ihrem Follikellumen liegende, an Thyreoglobulin gebundene Hormonvorrat kann den Bedarf an Schilddrüsenhormonen für etwa zwei Monate decken.

T4 ist das Hauptprodukt der Schilddrüse, es wird nur dort synthetisiert und ist biologisch nicht sehr aktiv. Seine Halbwertszeit beträgt etwa sieben Tage. Im Serum liegt es fast ausschließlich in proteingebundener Form vor. Es hat, trotz eigener biologischer Effekte, vor allem Bedeutung als Hormonvorstufe für T3.

T3 ist das biologisch aktivere Hormon, es hat eine Halbwertszeit von etwa einem Tag. Es kann in der Schilddrüse synthetisiert werden, wird aber zum größten Teil direkt intrazellulär in seinen Zielzellen durch 5'-Deiodierung von T4 gebildet.

Das wichtigste Bindungsprotein der Schilddrüsenhormone im Blut ist das TBG, das thyroxinbindende Globulin. Schwankungen der Transportproteinkonzentration, also vor allem des TBGs, haben bei normaler Schilddrüsenfunktion keinen Einfluss auf die Konzentration der freien Hormone im Blut, wohl aber auf die Gesamthormonkonzentration. Der Status der Bindungsproteine muss also für eine korrekte Beurteilung der Gesamthormonkonzentration berücksichtigt werden. Deshalb sollten, wenn möglich, bei jeder Untersuchung die freien Schilddrüsenhormone mitbestimmt werden.

### **1. 1. 2. Hypothalamisch-hypophysäre Steuerung**

Die Steuerung der Schilddrüsenfunktion unterliegt der Regulation durch das Thyroid Stimulating Hormone (TSH oder Thyreotropin). TSH ist ein im Hypophysenvorderlappen gebildetes Glycoproteinhormon, das die Synthese und Sekretion der Schilddrüsenhormone sowie das Wachstum von Schilddrüsenzellen stimuliert. Seine Freisetzung wiederum wird durch das hypothalamische Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) gesteuert. Die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Serum hat einen hemmenden Einfluss auf die Sekretion von TSH und vermutlich auch auf die des TRH. So wird eine Überproduktion von Schilddrüsenhormonen vermieden.

Darüber hinaus spielt die intrathyreoidale Autoregulation des Iodtransportes eine wesentliche Rolle bei der Steuerung der Hormonproduktion. Die Iodkonzentration im Plasma, organische Iodverbindungen und intrazelluläres Iod können die Iodaufnahme in die Zelle beeinflussen. Sehr hohe Plasmaiodkonzentrationen hemmen zum Beispiel den Einbau von Iod in organische Verbindungen. Dadurch sinkt die Hormonsyntheserate. Außerdem wird die Sekretion von Schilddrüsenhormonen blockiert. Diesen Effekt nennt man Wolff-Chaikoff-Effekt. Er wird therapeutisch genutzt, zum Beispiel zur Vorbereitung einer Operation bei Patienten mit konservativ nicht beherrschbarer Hyperthyreose.

### **1. 1. 3. Wirkung der Schilddrüsenhormone**

Die freien Schilddrüsenhormone gelangen entweder durch Diffusion oder carriervermitteltes Einschleusen in die Zielzelle. T<sub>3</sub> und mit geringerer Affinität auch T<sub>4</sub> binden an den der DNA anhaftenden Schilddrüsenhormonrezeptor. Dieser vermittelt die Hormonwirkung durch Induktion der Transkription bestimmter Gene. Unabhängig davon verursacht T<sub>3</sub> eine Veränderung von Transportvorgängen an der Zellmembran. So kommt es zum Beispiel durch die Wirkung von T<sub>3</sub> zu einer vermehrten Aufnahme von Aminosäuren und Kohlenhydraten in die Zelle.

Schilddrüsenhormone werden außerdem im Zytosol, im endoplasmatischem Retikulum und an den Mitochondrien an verschiedene Proteine gebunden. Diese Bindungen besitzen wahrscheinlich regulierende Einflüsse auf die Hormonwirkung. Einen sicheren regulierenden Einfluss auf die Hormonwirkung haben intrazelluläre Deiodasen, die sowohl aus dem wenig aktivem T<sub>4</sub> das aktivere T<sub>3</sub> bilden als auch durch weitere Deiodierung den Abbau der Schilddrüsenhormone einleiten.

Die Wirkung der Schilddrüsenhormone beschränkt sich nicht auf ein einzelnes Organ oder Organsystem, sondern führt zu einer Aktivierung von Stoffwechselprozessen im gesamten Organismus. Durch Schilddrüsenhormone kommt es beim Kohlenhydratstoffwechsel zu einer Beschleunigung der intestinalen Resorption von Kohlenhydraten, zu einer Steigerung der Glukoneogenese und zu einem gesteigerten Kohlenhydratabbau. Sowohl die Glykogensynthese als auch die Glykogenolyse werden stimuliert. Durch eine erhöhte Abbaurate des Insulins wird, trotz der hormonbedingt verstärkten Insulinwirkung, insgesamt der Insulinbedarf gesteigert.

Beim Fettstoffwechsel führen Schilddrüsenhormone zu einer vermehrten Fettmobilisierung. Speicherfette werden abgebaut und die Lipidsynthese wird in geringerem Maße erhöht. Das wirkt sich auf den Cholesterinwert aus. Auf den Eiweißstoffwechsel haben physiologische Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen eine anabole Wirkung, erhöhte Konzentrationen haben einen katabolen Effekt.

Schilddrüsenhormone führen zu einer Erhöhung des Knochenumsatzes durch Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten. Bei Kindern kann es dadurch bei einer Hypothyreose zum Minderwuchs oder bei einer Hyperthyreose zum verzögerten Schluss der Epiphysenfugen kommen.

Da Schilddrüsenhormone auch an der Reifung des Gehirns beteiligt sind, kann ein Hormonmangel in der Fetalzeit irreversible Schäden hervorrufen. Aber auch beim Erwachsenen beeinflussen die Hormone der Schilddrüse den Stoffwechsel des zentralen Nervensystems, der neuromuskulären Übertragung und der Muskulatur. Am Herzmuskel führen erhöhte Hormonkonzentrationen zur Steigerung der Kontraktilität des Myokards, zu erhöhtem Schlagvolumen, zu gesteigerter Schlagfrequenz und damit zur Zunahme der Blutdruckamplitude. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens und die Erregbarkeit des Erregungsleitungssystems am Herzen steigen, so dass es bei Hyperthyreose häufig zu kardialen Komplikationen wie Extrasystolen, Vorhofflimmern oder Verschlechterung einer Angina pectoris kommen kann.

Der Einfluss der Schilddrüsenhormone auf den Gerinnungsstoffwechsel wird im Verlauf ausführlich beschrieben (siehe Kapitel 1. 5.)

## **1. 2. Schilddrüsenerkrankungen**

Die Daten im folgenden Kapitel sind in Anlehnung an Hotze und Schumm-Draeger sowie Gärtner und Reincke dargestellt (Gärtner und Reincke, 2006; Hotze und Schumm-Draeger, 2003).

Die Erkrankungen der Schilddrüse lassen sich grob orientierend in fünf Gruppen einteilen:

- Hyperthyreosen mit oder ohne Struma
- Hypothyreosen mit oder ohne Struma
- Strumen ohne Funktionsstörung
- Thyreoditiden
- Schilddrüsenmalignome

In dieser Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Formen und Stadien einer Hyperthyreose untersucht. Unter einer Hyperthyreose versteht man einen Überschuss an Schilddrüsenhormonen im Blut, verursacht durch eine bedarfsübersteigende Produktion von Hormonen in der Schilddrüse. Über den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis kommt es dabei zu einer Senkung des TSH-Spiegels im Blut.

Man unterscheidet, je nach Schweregrad, die latente (oder: subklinische) Hyperthyreose, die manifeste Hyperthyreose und die thyreotoxische Krise. Unter einer latenten Hyperthyreose versteht man im Normbereich liegende periphere Schilddrüsenwerte bei erniedrigten beziehungsweise supprimierten TSH-Werten. Bei der manifesten Hyperthyreose sind außerdem die peripheren Schilddrüsenhormonwerte erhöht, meist weisen die Patienten zusätzlich klinische Symptome auf. Eine thyreotoxische Krise stellt eine lebensbedrohliche Verschlimmerung einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage dar, die oft eine intensivmedizinische Behandlung notwendig macht.

Die häufigsten Ursachen einer Hyperthyreose sind die funktionelle Autonomie und der Morbus Basedow als eine Form der Autoimmunerkrankung.

### **1. 2. 1. Funktionelle Autonomie der Schilddrüse**

Als funktionelle Autonomie der Schilddrüse bezeichnet man eine TSH-unabhängige, also eine vom hormonellen Regelkreis nicht beeinflussbare und damit nicht mehr bedarfsgerechte Schilddrüsenhormonproduktion. Diese geht von autonomen Zellen in der Schilddrüse aus, die durch Mutationen in Gensequenzen des TSH-Rezeptors entstehen. Ursächlich dafür kann ein

chronischer Iodmangel sein, es kann sich aber auch um eine familiäre Hyperthyreose handeln. Eine Autonomie kann lange mit einer euthyreoten Stoffwechsellage einhergehen, weil der hypothalamisch-hypophysäre Regelkreis die Hormonproduktion des nicht-autonomen Schilddrüsengewebes hemmt. Zur Hyperthyreose kommt es erst, wenn die autonome Zellmasse so groß wird, dass die von ihnen produzierte Hormonmenge den körperlichen Bedarf übersteigt. Nach ihrem Verteilungsmuster im Szintigramm unterscheidet man unifokale, multifokale und disseminierte Autonomien.

Das klinische Bild einer autonomiebedingten Hyperthyreose ist äußerst variabel. Durch den langsamen Verlauf der Krankheit gewöhnen sich die Patienten häufig an die Symptome. Bei der Anamnese erinnern sie sich zudem oft nicht an den Beginn der Symptomatik.

Die erhöhte Hormonkonzentration führt zu einem Hypermetabolismus, der sich in Wärmeintoleranz, Schweißneigung, Haarausfall sowie Gewichtsverlust bei eventuell vermehrtem Appetit äußern kann. Es kommt zu einer gesteigerten Insulinresistenz, die bei Diabetikern einen erhöhten Insulinbedarf bedingen kann. Darüber hinaus wird die Katecholaminempfindlichkeit des Herzens verstärkt. Es können Tachykardien, Rhythmusstörungen und Palpitationen auftreten, welche möglicherweise eine Herzinsuffizienz zur Folge haben. Des Weiteren sind Diarrhöen, Myopathien, Erytheme oder ein feinschlägiger Fingertremor möglich. Als psychische Symptomatik stehen Unruhe und Nervosität bis hin zur Psychose im Vordergrund, es kann aber auch zu einer subjektiven Adynamie des Patienten kommen. Die Art und Ausprägung der Symptome sind interindividuell sehr unterschiedlich, so dass eine Autonomie der Schilddrüse häufig lange Zeit nicht erkannt oder fehldiagnostiziert wird.

### **1. 2. 2. Morbus Basedow**

Bei der Immunhyperthyreose (IHT) vom Typ Morbus Basedow handelt es sich um eine Multisystemerkrankung autoimmuner Genese, die, abgesehen von den thyroidalen Symptomen, in einigen Fällen mit einer endokrinen Orbitopathie, einem prätibialen Myxödem und einer Akropachie einhergehen kann. Die Symptome können bereits bei Erstdiagnose bestehen oder aber auch noch im Verlauf auftreten – teils sogar unter entsprechender Therapie mit euthyreoter Stoffwechsellage. Die Hyperthyreose äußert sich klinisch ähnlich wie bei einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse. In der Regel beginnt die Symptomatik beim Morbus Basedow aber

deutlich weniger schleichend. Häufig führen Infekte oder Stresssituationen bei einem genetisch prädisponierten Patienten zum Ausbruch der Krankheit.

### **1. 3. Gerinnungssystem**

Alle im Folgenden dargestellten Daten wurden den Arbeiten von Bauer. und Jelkmann entnommen (Bauer, 1996; Jelkmann, 2005).

Die Blutstillung nach einer Gefäßverletzung erfolgt durch in primäre und sekundäre Hämostase. Im Rahmen der primären Hämostase wird ein Thrombozytenthrombus gebildet, der im weiteren Verlauf der Blutstillung durch ein Maschenwerk aus Fibrinfäden stabilisiert wird, damit er nicht mit dem Blutfluss weggeschwemmt wird. Die Bildung dieses Maschenwerkes nennt man sekundäre Hämostase, das gebildete Maschenwerk roten Thrombus. Die sekundäre Hämostase läuft in drei Phasen ab.

Die erste Phase ist die Aktivierungsphase. Sie bezeichnet die Entstehung von Thrombin aus Prothrombin. Darauf folgt die Koagulationsphase, in der durch Abspaltung von Fibrinpeptiden aus Fibrinogen lösliche Fibrinmonomere gebildet werden, die zu unlöslichem Fibrin verkleben. In der letzten Phase, der Retraktionsphase, verfestigt sich das Blutgerinnsel. Wegen der kaskadenartigen Aktivierung der einzelnen Gerinnungsfaktoren in der Aktivierungsphase spricht man auch von der Gerinnungskaskade.

Im Zentrum der Gerinnungskaskade steht der Faktor X. In seiner aktivierten Form bildet er zusammen mit Faktor V, Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$  den Enzymkomplex Prothrombinase, der das inaktive Prothrombin (Faktor II) in aktives Thrombin überführt.

Die Aktivierung von Faktor X kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen, durch das intrinsische oder das extrinsische System von Gerinnungsfaktoren.

Die extrinsische Aktivierung wird durch Freisetzung von Gewebethromboplastin (Faktor III) aus verletztem Gewebe in Gang gesetzt. Faktor III aktiviert Faktor VII, der dann mit  $\text{Ca}^{2+}$  und Phospholipiden einen Komplex bildet, der wiederum Faktor X aktiviert.

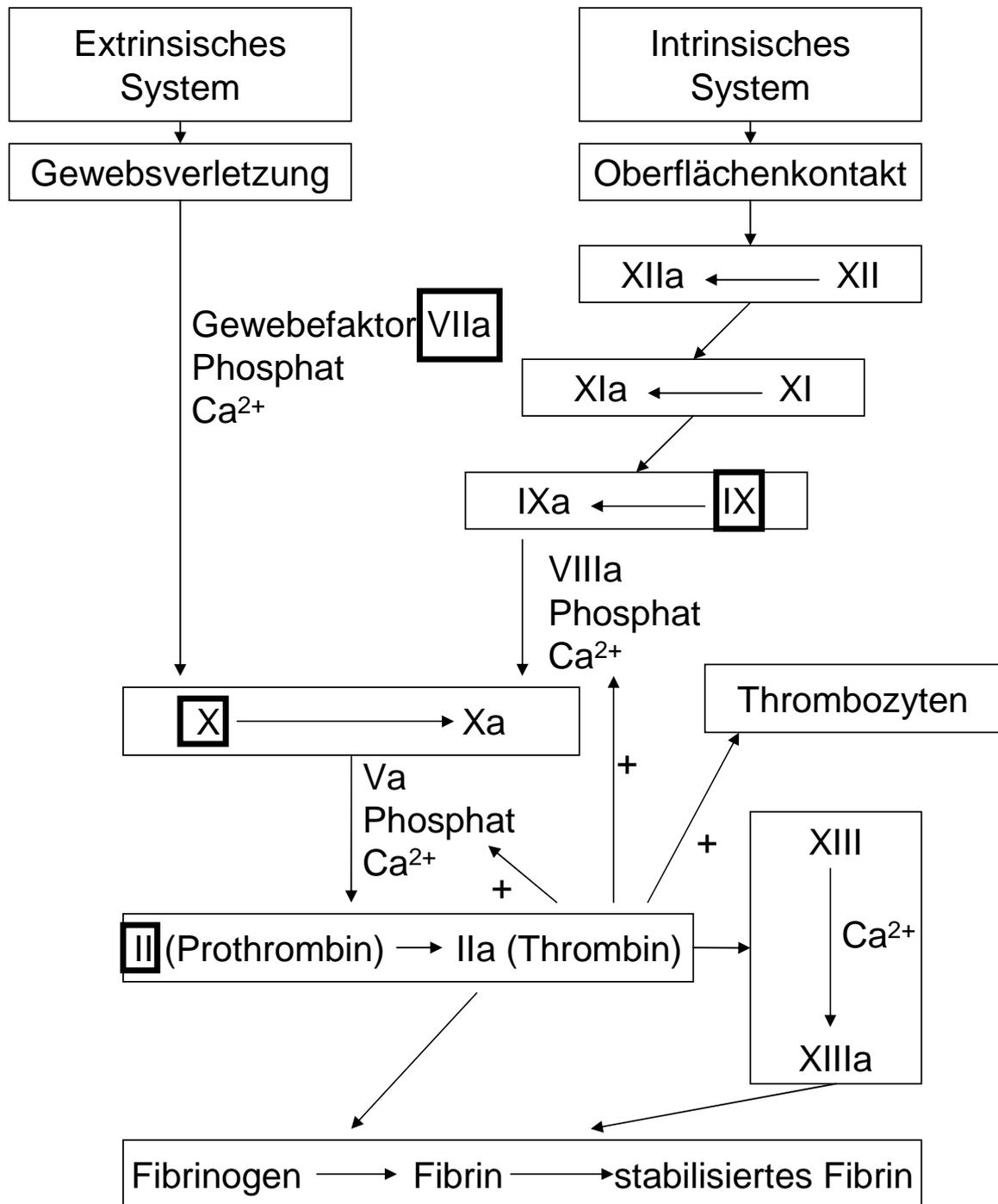
Zur intrinsischen Aktivierung der Gerinnungskaskade kann es auch ohne Verletzung des Gewebes kommen; sie wird durch den Kontakt von Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen wie Kollagen oder Elastin ausgelöst. In der Folge werden erst Faktor XI und dann Faktor IX aktiviert. Der aktivierte Faktor IX bildet zusammen mit  $\text{Ca}^{2+}$ , Phospholipiden und dem

aktivierten Faktor VIII einen Komplex, der zur Aktivierung von Faktor X führt. Die Aktivierung des Faktor VIII erfolgt durch Thrombin, dem aktivierten Faktor II.

In der Koagulationsphase spaltet Thrombin niedermolekulare Peptide (Fibrinopeptide) aus Fibrinogen ab. Die daraus entstandenen Fibrinmonomere können sich über nichtkovalente Bindungen zu einem Fibrinpolymer zusammenlagern. Es entsteht ein instabiles Gerinnsel. Erst durch die Wirkung von Faktor XIII, der ebenfalls durch Thrombin aktiviert wird, kommt es zur Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren. Ein stabiles Fibrinnetz bildet sich aus.

In der Retraktionsphase legen sich die Fibrinfäden über den Thrombozytenthrombus und verbinden sich mit den Thrombozyten. Das von Thrombin aktivierte Aktin-Myosin-System der Thrombozyten führt zu einer Kontraktion am Fibrinfadennetz. Daraufhin zieht sich der Thrombus auf einen Bruchteil seiner ursprünglichen Größe zusammen, so dass die Wundränder sich annähern.

Abbildung 1: Die Gerinnungskaskade



= Vitamin K-abhängig

#### **1. 4. Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten**

Die Daten im folgenden Kapitel sind in Anlehnung an Mutschler und Wehling dargestellt (Mutschler, 2001; Wehling, 2005).

Der pharmakologische Wirkstoff Dicoumarol und seine Analoga werden Vitamin-K-Antagonisten genannt, weil sie Vitamin K kompetitiv bei der posttranslationalen Modifikation von Gerinnungsfaktoren verdrängen. Die aus dieser Gruppe therapeutisch eingesetzten Wirkstoffe heißen Phenprocoumon (z. B. Marcumar<sup>®</sup>) und Warfarin (z. B. Coumadin<sup>®</sup>). Vitamin-K-Antagonisten werden zur Prophylaxe und Therapie von Thrombembolien eingesetzt. Da sie im Gegensatz zu Heparin oral verabreicht werden können und zudem mittels Bestimmung des Quick- beziehungsweise heutzutage des INR-Wertes ein suffizientes Therapiemonitoring ermöglichen, eignen sie sich vor allem zur Langzeittherapie von Patienten mit hohem thrombembolischen Risiko.

##### **1. 4. 1. Pharmakologische Eigenschaften**

Vitamin-K-Antagonisten verhindern die Vitamin-K vermittelte  $\gamma$ -Carboxylierung von Glutamylresten in den Vorstufen der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Sie blockieren die für den normalen Ablauf der Carboxylierungsprozesse nötige Regenerierung von Vitamin-K-Hydrochinon aus Vitamin-K-Epoxid indem sie Vitamin K an der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase kompetitiv verdrängen. Den genannten Proteinen fehlen daraufhin die für die Bindung von Calcium und Phospholipiden benötigten  $\gamma$ -Carboxylglutamylreste, wodurch sie ihre Aktivierbarkeit einbüßen.

Die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten tritt mit einer Latenz von 1-3 Tagen ein, da die fehlende Neubildung von wirksamen Gerinnungsfaktoren erst manifest wird, wenn die Konzentration der vor Therapie bereits im Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren nicht mehr ausreicht, um eine normale Gerinnbarkeit des Blutes zu gewährleisten. Da Vitamin-K-Antagonisten ebenfalls die Synthese der antikoagulatorischen Substanzen Protein C und S hemmen, kann es wegen der unterschiedlichen Halbwertszeiten der verschiedenen Faktoren zu Beginn der Therapie sogar zu einer Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes kommen.

Da es sich bei ihrer Wirkung um eine kompetitive Hemmung handelt, ist es möglich den antikoagulatorischen Effekt der Vitamin-K-Antagonisten mit hohen Dosen von Vitamin K zu antagonisieren. Allerdings tritt auch hierbei eine Latenzzeit auf.

Vitamin-K-Antagonisten werden nach oraler Gabe gut resorbiert. Sie haben eine hohe Plasmaeiweißbindung (Phenprocoumon über 99% und Warfarin ca. 90%) und eine Halbwertszeit von 150 (Phenprocoumon) beziehungsweise von 40 Stunden (Warfarin). Die Eliminationsgeschwindigkeit unterliegt interindividuell starken Schwankungen. Deshalb sind bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, engmaschige Laborkontrollen erforderlich. Beide Substanzen werden biotransformiert und ihre Metabolite vorwiegend renal ausgeschieden.

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten birgt als Hauptnebenwirkung das Risiko von starken Blutungen. Deshalb sind sie unter anderem unmittelbar postoperativ oder posttraumatisch, bei Patienten mit floriden gastrointestinalen Ulcera, bei Patienten mit Hochrisiko-Aneurysmata und bei frischem apoplektischem Insult absolut kontraindiziert.

Wegen ihrer geringen therapeutischen Breite und ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften kann eine gleichzeitige Gabe von Vitamin-K-Antagonisten und anderen Medikamenten zu erheblichen Wechselwirkungen führen. Allopurinol, Chloramphenicol, Langzeitsulfonamide, nichtsteroidale Antirheumatika sowie Clofibrate und deren Derivate verstärken die Antikoagulantienwirkung durch Verdrängung aus der Eiweißbindung oder Hemmung der Biotransformation und führen so zu einer erhöhten Blutungsgefahr. Chinidin, Salicylate, Tetracycline und Anabolika haben, da sie die Synthese der Gerinnungsfaktoren hemmen, ebenfalls eine synergistische Wirkung. Enzyminduktoren oder Gemüse mit einem hohen Vitamin-K-Gehalt wie zum Beispiel Grünkohl, Spinat, Rosenkohl, Sojaöl oder Brokkoli schwächen dagegen den antikoagulatorischen Effekt ab. Auch Colestyramin kann, über eine Verminderung der Resorption der Dicoumarol-Derivate aus dem Magen-Darm-Trakt, die Wirksamkeit der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten beeinträchtigen.

Darüber hinaus gibt es große interindividuelle Unterschiede in der Sensitivität für eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. Es ist mittlerweile bekannt, dass verschiedene Haplotypen des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplexes für diese Unterschiede verantwortlich sind (Fregin et al., 2002; Geisen et al., 2005; Oldenburg, 2006; Rost et al., 2004; Rost et al., 2006)

#### **1. 4. 2. Indikationen**

Vitamin-K-Antagonisten werden zur Langzeitprophylaxe und Therapie von thrombembolischen Erkrankungen eingesetzt.

Die häufigste Indikation für eine systemische Antikoagulationstherapie besteht bei Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Hierbei ist die Indikation zur dauerhaften Antikoagulation gegeben, wenn das Vorhofflimmern länger als 48 Stunden andauert, es bereits zu einer Kardioembolie gekommen ist, eine Mitralklappenstenose vorliegt oder der linke Vorhof deutlich dilatiert ist. Des Weiteren besteht eine dringende Indikation zur Antikoagulation im Rahmen einer Elektrokardioversion.

Auch bei Patienten ohne Herzrhythmusstörungen machen eine erhebliche linksventrikuläre Funktionseinschränkung, gegebenenfalls mit Dilatation der Vorhöfe und / oder der Kammern, ein Vorderwandaneurysma oder der Nachweis von intraatrialen oder intraventrikulären Thromben eine Antikoagulierung nötig.

Aufgrund ihrer Fremdoberflächen und abnormen Strömungsdynamik, stellen zudem mechanische Herzklappenprothesen eine weitere Indikation für eine Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten dar.

Zudem machen eine tiefe Beinvenenthrombose und ihre gefährlichste Komplikation, die Lungenembolie, eine Therapie mit Cumarinen notwendig.

### **1. 4. 3. Wichtige Laborparameter**

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten erfordert eine engmaschige Laborkontrolle der Blutgerinnung. Die zur Überwachung relevanten Laborwerte sind dabei die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) und die INR (International Normalized Ratio).

Die Thromboplastinzeit ist ein Globaltest des extrinsischen Systems der Blutgerinnung. Sie hängt von den Gerinnungsfaktoren VII, X, V, II und Fibrinogen ab, ist aber von den Faktoren XIII, IX, XI und XII unabhängig. Sie wird gemessen, indem man die Gerinnungszeit misst, nachdem dem Patientenplasma Thromboplastin und Calcium zugesetzt wurden. Das Ergebnis wird als Prozentzahl der Gerinnungszeit eines Referenznormalplasmas angegeben. Beim Gesunden sollte der Quick-Wert zwischen 70 und 120% liegen.

Da der Quick-Wert vom verwendeten Thromboplastin beeinflusst wird und damit vom Untersuchungslabor abhängig ist und entsprechend zwischen einzelnen Laboruntersuchungen schwanken kann, wird heute zunehmend die INR verwendet. Die INR beinhaltet im Gegensatz zur Quick-Wert Bestimmung einen Korrekturfaktor, der die Empfindlichkeit des verwendeten Thromboplastins über den international sensitivity index (ISI) in Bezug zu einem WHO-

Referenzthromboplastin setzt und damit laborunabhängig ist. Daher beziehen sich alle in dieser Studie durchgeführten Analysen des Gerinnungsstoffwechsels auf die INR-Werte, die entsprechenden Quick-Werte wurden nicht berücksichtigt. Da der Quick-Wert als Prozentzahl eines Referenznormalplasmas angegeben wird, führt eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes zu einem Abfall des Quick-Wertes, während der INR-Wert entsprechend ansteigt.

Ziel der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist es, die Gerinnbarkeit des Blutes in einem Bereich zu halten, in dem es zu einer therapeutisch erwünschten Minderung der Blutgerinnung, nicht aber zu blutungsbedingten Komplikationen kommt. Dazu sollte der INR-Wert bei den meisten klinischen Indikationen in einem Bereich von 2,0 bis 3,0 liegen. Der INR-Wert stellt nicht nur einen wichtigen Parameter für die Kontrolle der Behandlung mit oralen Antikoagulantien dar, sondern auch für die therapeutische Dosisfindung, die sich nach den genannten Kontrollwerten richtet.

### **1. 5. Einfluss der Schilddrüse auf den Gerinnungsstoffwechsel**

Die Schilddrüsenhormone haben neben ihrer Wirkung auf verschiedene Stoffwechselprozesse starken Einfluss auf das Gerinnungssystem (Franchini, 2004). In früheren Veröffentlichungen wurden verschiedene Veränderungen der Blutgerinnung bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen beschrieben (Hofbauer und Heufelder, 1997; Myrup et al., 1995; Simone et al., 1965). Es wurde ein direkter Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die Synthese einzelner Gerinnungsfaktoren diskutiert, unter der Annahme dass eine Normalisierung der Hormonkonzentration zu einer Normalisierung der Hämostase führen würde (Franchini, 2004). Aber auch eine Beschleunigung des Metabolismus der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Chute et al., 1997), eine Veränderung der Plasmaproteinbindung (Feely et al., 1981) beziehungsweise eine Erhöhung der Rezeptoraffinität von Vitamin-K-Antagonisten (Solomon und Schrogie, 1967) durch Schilddrüsenhormone wurde beschrieben.

Bei Patienten mit Hyperthyreose zeigt sich darüber hinaus eine Verringerung der Thrombozytenzahl und eine Verkürzung der Thrombozytenüberlebensdauer (Kurata et al., 1980). Außerdem wurde ein erhöhter Umsatz der Gerinnungsfaktoren II, VII und X unter hyperthyreoten Stoffwechselbedingungen festgestellt (Loeliger et al., 1964). Die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren VIII und IX, sowie von Fibrinogen sind erhöht, während die fibrinolytische Aktivität vermindert ist (Erem et al., 2002). Insgesamt nimmt die Gerinnbarkeit

des Blutes bei hyperthyreoten Patienten zu, wodurch sich eine besondere Gefährdung im Bezug auf thrombembolische Ereignisse ergibt (Polikar et al., 1993).

Im Gegensatz zur hyperthyreoten Stoffwechsellaage nimmt die Konzentration der Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX, X und XII im Rahmen einer Schilddrüsenunterfunktion ab (Ford und Carter, 1988), die Konzentrationen von Fibrinogen und Prothrombin hingegen zu (Marongiu et al., 1992; Shih et al., 2004). Bei einer schweren Hypothyreose ist außerdem die fibrinolytische Aktivität vermindert, bei diesen Patienten kann es zu starken Blutungen kommen (Hofbauer und Heufelder, 1997) Allerdings kann es bei einer milden Hypothyreose wegen einer Abnahme der fibrinolytischen Aktivität auch zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes kommen (Bucerius et al., 2006; Erem et al., 2003).

Aufgrund des genannten Einflusses, den die Stoffwechsellaage der Schilddrüse auf die Blutgerinnung nimmt, ist es für die Durchführung und Überwachung einer Therapie mit Cumarinderivaten von nicht unerheblicher klinischer Bedeutung, ob und wie sich die Schilddrüsenhormone auf diese Therapie auswirken. Dem liegt zugrunde, dass Patienten mit einer latenten oder manifesten Hyperthyreose häufig unter anderem auch mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden müssen. Ein Grund hierfür ist zum Beispiel, dass manifeste Hyperthyreosen, aber auch bereits latent hyperthyreote Stoffwechsellaagen mit einer erhöhten Inzidenz von Herzrhythmusstörungen vergesellschaftet, beziehungsweise für diese ursächlich verantwortlich sind. Dabei ist für den klinischen Alltag eine latente Schilddrüsenüberfunktion von besonderer Relevanz, da sie auf der einen Seite eine deutlich höhere Inzidenz sowie einen längeren zeitlichen Verlauf aufweist als die manifeste Hyperthyreose, auf der anderen Seite aber auch bereits relevante, teilweise behandlungspflichtige Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern auslösen kann (Col et al., 2004; Schicha et al., 2004; Surks et al., 2004).

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen, ob bereits eine bestehende latent hyperthyreote Stoffwechsellaage die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten auf die Gerinnung systemisch antikoagulierter Patienten beeinflusst.

## **2. Eigene Untersuchung**

### **2.1. Methodik**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, die den Effekt einer latent hyperthyreoten Stoffwechsellaage auf die Gerinnung bei Patienten unter systemischer Antikoagulation untersucht hat. Zu diesem Zweck wurden die INR-Werte von Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn eine Radioiodtherapie zur Behandlung einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung erhalten haben und unter einer Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten standen, in Bezug auf die vorliegende Schilddrüsenstoffwechsellaage untersucht.

Die Patienten, bei denen eine Indikation zur Durchführung einer Radioiodtherapie bestand, eigneten sich deswegen besonders gut als Patientenkollektiv für die vorliegende Studie, weil hier in der Regel eine vorliegende, latente, Überfunktion der Schilddrüse schon seit längerer Zeit besteht, bei der das TSH bei den meisten dieser Patienten entweder endogen oder exogen über einen längeren Zeitraum hinweg supprimiert war. Außerdem wird in der Regel nur bei stationären Patienten standardmäßig eine Laborblutuntersuchung, im Falle von Patienten unter systemischer Antikoagulation einschließlich der Gerinnungswerte (INR, Quick und PTT), durchgeführt.

#### **2.1.1. Patienten**

Unter Berücksichtigung der unten genannten Einschlusskriterien wurde aus allen Patienten, die zwischen Januar 1998 und April 2005 wegen nichtmaligner Schilddrüsenerkrankungen mindestens eine Radioiodtherapie erhalten haben, das Studienkollektiv ermittelt. Insgesamt wurden die Daten aus 4420 Patientenakten im Hinblick auf die Einschlusskriterien analysiert. Von diesen Patienten litten 707 (16,0 %) an einem Morbus Basedow, 1487 (33,6 %) an einer unifokalen, 1673 (37,9 %) an einer multifokalen und 544 (12,3 %) an einer disseminierten Autonomie. Somit betrug die Gesamtzahl der Patienten mit einer Schilddrüsenautonomie 3704 (83,8 %). 9 (0,2 %) Patienten erhielten eine Radioiodtherapie zur Strumaverkleinerung.

### **2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien für die Studie galten:

- Das Vorliegen einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung
- Eine langfristig bestehende systemische Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten
- Eine gute Compliance der Patienten hinsichtlich der Einnahme der Vitamin-K-Antagonisten

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten:

- Eine bekannte schlechte Compliance der Patienten hinsichtlich der Einnahme der Vitamin-K-Antagonisten
- Eine Medikation mit anderen gerinnungsaktiven Substanzen (z. B. subkutane Applikation von Heparin) während des Untersuchungszeitraums

Von den 4420 oben genannten Patienten erfüllten insgesamt 233 Patienten (5,3 %) die Einschlusskriterien und wurden im Rahmen der Studie weiter untersucht.

### **2. 1. 2. Studienpopulation**

Von den 4420 Patienten erfüllten 233 die Einschlusskriterien für die Studie (Morbus Basedow, n = 30 (12,9 %); Autonomen insgesamt, n = 203 (87,1 %), davon: Unifokale Autonomie, n = 70 (34,8 %); Multifokale und Disseminierte Autonomie, n = 133 (65,5 %)). 83 (35,6 %) der untersuchten Patienten waren männlich und 150 (64,4 %) weiblich. In der Gruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose fanden sich 17 Patienten (9,6 %) mit einem M. Basedow sowie 161 (90,4 %) mit einer Autonomie der Schilddrüse [unifokale: 57 (35,4 %); multifokal / disseminiert: 104 (64,6 %)]. 6 Patienten (15,0 %) der 40 Patienten des intraindividuellen Vergleiches hatten eine M. Basedow, die restlichen 34 Patienten eine Schilddrüsenautonomie [unifokal: 11 (32,4 %); multifokal / disseminiert: 23 (67,6 %)].

### 2.1.2.1 Indikation für die systemische Antikoagulationstherapie

Die Ursachen für die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten waren vielfältig, der weitaus größte Teil der Patienten wurde wegen einer Arrhythmia absoluta (n = 163) antikoaguliert. Weitere Gründe für ein Antikoagulation waren eine durchgemachte tiefe Beinvenenthrombose (n = 19), eine Lungenembolie (n = 27) eine zerebrale Ischämie (n = 6), eine mechanische Herzklappenprothese (n = 15) oder eine bestehende Herzinsuffizienz (n = 3). Ein Patient wurde wegen eines Faktor-V-Leidens und ein weiterer wegen rezidivierender, nicht näher spezifizierter, Gefäßverschlüsse antikoagulatorisch behandelt. In Tabelle 1 wurden diese beiden Indikationen unter „andere“ zusammengefasst. Ein INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 war für alle Patienten Zielwert der gerinnungshemmenden Therapie.

**Tabelle 1: Indikationen für die systemische Antikoagulationstherapie:**

<b>Grund der Marcumarisierung:</b>	<b>Gesamtgruppe n = 233</b>	<b>Lat. Hyperthyreose n = 178</b>	<b>Intraindiv. Vergl. n = 40</b>
<b>Arrhythmia absoluta</b>	163 (70,0 %)	120 (67,4 %)	24 (60,0 %)
<b>Z. n. Embolie</b>	27 (11,6 %)	24 (13,5 %)	7 (17,5 %)
<b>Z. n. tiefer Beinvenenthrombose</b>	17 (7,3 %)	15 (8,4 %)	2 (5,0 %)
<b>Z. n. Herzklappenersatz</b>	15 (6,4 %)	12 (6,7 %)	6 (15,0 %)
<b>Z. n. zerebraler Ischämie</b>	6 (2,6 %)	4 (2,2 %)	0 (0,0 %)
<b>Herzinsuffizienz</b>	3 (1,3 %)	2 (1,1 %)	0 (0,0 %)
<b>Andere</b>	2 (0,9 %)	1 (0,6 %)	1 (2,5 %)

### 2. 1. 3. Studiendesign

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenstoffwechsellage, unter Fokussierung auf die latente Hyperthyreose, und der Blutgerinnung bei systemisch antikoagulierten Patienten gibt. Die dazu ausgewerteten Daten stammen aus den Krankenakten der 233 Patienten, die zwischen Januar 1998 und April 2005 eine Radioiodtherapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Bonn erhalten

haben. Die erfassten Daten beinhalten Patienteninformationen wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Medikamenteneinnahme sowie die Laborwerte der Patienten einschließlich der Schilddrüsen- und Blutgerinnungswerte. Von Patienten, die in diesem Zeitraum mehr als eine Radioiodtherapie erhalten haben, wurden von den späteren Aufenthalten nur die Schilddrüsen- und Gerinnungswerte festgehalten. Zusätzlich wurde den Hausärzten aller 233 Patienten ein standardisierter Fragebogen zur Schilddrüsen- und Gerinnungssituation der Patienten nach der Radioiodtherapie zugeschickt. So konnten, nach entsprechender Rückmeldung durch die behandelnden Hausärzte, von 68 Patienten Schilddrüsen- und Gerinnungswerte aus der Zeit nach der Radioiodtherapie weiter analysiert werden. Als Voraussetzung für den Einschluss dieser Blutwerte in die Studie galt dabei, dass die Abnahme der Schilddrüsenwerte zeitnah zur Abnahme der Gerinnungswerte erfolgt war, also im Idealfall am gleichen Tag oder mit höchstens zwei Tagen Abstand.

Alle Patienten haben ihre oralen Antikoagulantien während des stationären Aufenthaltes regelmäßig laut Therapieplan eingenommen. Die Therapie wurde ärztlich überwacht und bei Abweichungen vom Ziel-INR-Wert entsprechend angepasst. Wenn die gemessenen INR-Werte daraufhin in den Zielbereich zurückkehrten, wurde der Vitamin-K-Antagonist wieder laut Plan eingenommen.

Als Kontrollwerte für die Blutgerinnung wurde ausschließlich der INR-Wert verwendet, die Quick-Werte blieben unberücksichtigt. Zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktion diente das TSH. Daneben wurden, wenn vorhanden die peripheren Schilddrüsenhormone (T3, T4, und fT4) ebenfalls in die Auswertung aufgenommen. Das fT3 wurde bei keinem Patienten bestimmt und somit auch nicht ausgewertet.

### **2.1.3.1 Bildung von Patientenuntergruppen zur statistischen Auswertung**

Die untersuchten Patienten teilten sich wie folgt auf die verschiedenen beobachteten Schilddrüsenstoffwechsellagen auf: Es fand sich kein Patient mit hypothyreotem Schilddrüsenstoffwechsel, 15 Patienten (6,4 %) mit manifest hyperthyreotem und 40 (17,2 %) mit euthyreotem Schilddrüsenstoffwechsel. Die größte Gruppe mit 178 Fällen (76,4 %) bildeten Patienten mit einer latenten Hyperthyreose.

Da in der vorliegenden Studie vor allem der Einfluss einer latent hyperthyreoten Stoffwechsellage auf die Antikoagulationstherapie untersucht werden sollte, wurde zusätzlich zur

Gesamtgruppe aller eingeschlossenen Patienten die Untergruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose gesondert betrachtet. In beiden Gruppen wurde je eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um aus allen erhobenen und in den Tabellen 2 bis 5 aufgeführten Daten diejenigen Faktoren aufzuzeigen, die statistisch signifikante Prädiktoren für einen INR-Wert außerhalb des therapeutischen Bereichs (das heißt ein INR-Wert größer 3,0 oder kleiner 2,0) darstellen.

Darüber hinaus wurden zur Minimierung möglicher fehlerhafte Einflussfaktoren, wie z. B. bestimmte Essgewohnheiten oder die Compliance hinsichtlich der Antikoagulationstherapie, aus der Gesamtgruppe der Patienten diejenigen herausgesucht, bei denen, unter Einbeziehung der von den Hausärzten gewonnenen Informationen, ausreichend Daten vorhanden waren, um einen intraindividuellen Vergleich zwischen den INR-Werten bei euthyreoter Stoffwechsellage und bei latenter Hyperthyreose durchführen zu können.

Als Einschlusskriterien für diesen Vergleich galten:

- Von den Patienten lag mindestens eine Laborkonstellation vor, bei der sie latent hyperthyreot waren (das bedeutet der TSH-Wert lag unter 0,3 mU/l, während die peripheren Schilddrüsenhormone im Normbereich lagen)
- Von den Patienten lag zusätzlich mindestens eine Laborkonstellation vor, bei der sie euthyreot waren (das bedeutet der TSH-Wert lag zwischen 0,3 und 4,0 mU/l und die peripheren Schilddrüsenhormone lagen, falls vorhanden, ebenfalls im Normbereich)
- In die statistische Auswertung wurde der Wert vom stationärem Aufenthalt mit einbezogen sowie der entsprechend gegenläufige Wert, der am zeitnächsten zum stationärem Aufenthalt abgenommen wurde (das heißt, wenn der Wert vom stationären Aufenthalt latent hyperthyreot war, wurde der zeitnächste euthyreote Wert mit einbezogen und umgekehrt)

40 Patienten erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien für einen intraindividuellen Vergleich zwischen den INR-Werten bei Euthyreose und latenter Hyperthyreose. 13 (32,5 %) der untersuchten Patienten waren männlich und 27 (67,5 %) weiblich. Ein Morbus Basedow lag in 6 Fällen (15,0 %), eine Autonomie der Schilddrüse in 34 Fällen (85,0 %) vor.

Eine euthyreote Stoffwechsellage wurde bei 22 Patienten (55,0 %) aufgrund eines im Normbereich liegenden TSH-Wertes in Kombination mit zwei ebenfalls normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonwerten festgestellt. Bei 1 Patienten (2,5 %) lag zusätzlich zum TSH-Wert noch ein peripherer Schilddrüsenhormonwert vor, bei 17 Patienten (42,5 %) lag

lediglich ein im Normbereich liegender TSH-Wert vor. Eine latente Hyperthyreose wurde bei 38 Patienten (95,0 %) aufgrund eines unterhalb des Normwertes von 0,3 mU/l liegenden TSH-Wertes in Kombination mit zwei oder mehr peripheren Schilddrüsenhormonwerten im Normbereich festgestellt, bei 1 Patienten (2,5 %) lag zusätzlich zum erniedrigten TSH-Wert ein normwertiger T4-Wert vor, bei einem weiteren Patienten (2,5 %) lag nur der erniedrigte TSH-Wert vor. Die Schilddrüsenstoffwechsellage wurde bei letztgenanntem Patienten nach Rücksprache mit dem Hausarzt, der die latente Hyperthyreose anamnestisch bestätigt hat, festgestellt. Die TSH-Werte lagen bei 35 Patienten (87,5 %) bei 0,1 mU/l oder darunter, bei den restlichen 5 Patienten (12,5 %) zwischen 0,16 und 0,2 mU/l und somit in allen Fällen deutlich unterhalb der unteren Normgrenze des TSH von 0,3 mU/l.

### **2.1.3.2 Statistische Auswertung**

In dieser Arbeit wurden stetige Variablen als Standardabweichung vom Mittelwert ( $\sigma$ ) und diskrete Variablen als relative Häufigkeiten angegeben. Diskrete Variablen wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test von Karl Pearson verglichen. Korrelationen zwischen stetigen Variablen wurden mittels des Korrelationskoeffizienten errechnet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) von kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle p-Werte basierten auf zweiseitigen Hypothesen. In der Gesamtgruppe wurde eine ANOVA (Analysis of Variance) mit einer geeigneten Korrektur für multiple Vergleiche gerechnet, um signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen mit unterschiedlicher Schilddrüsen-Stoffwechsellage (Euthyreose, latente Hyperthyreose und manifeste Hyperthyreose) zu ermitteln.

Zusätzlich wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um mögliche unabhängige Variable zu finden, die mit einem INR-Wert von  $< 2,0$  oder  $> 3,0$  verknüpft waren. In der Gruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose wurde ebenfalls eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um mögliche Prädiktoren für INR-Werte  $< 2,0$  oder  $> 3,0$  zu finden, wobei hier schilddrüsen-spezifische Variablen hinsichtlich einer euthyreoten beziehungsweise einer manifest hyperthyreoten Stoffwechsellage keinen Eingang fanden.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem SPSS™ Statistik Programm 10.0 (SPSS Corp., Chicago, IL; USA) durchgeführt.

#### **2. 1. 4. Radioiodtherapie**

Die Radioiodtherapie erfolgte mit individuell berechneter Dosis nach vorausgegangenem Radioiodtest mit einer Testdosis, die entsprechend gewählt wurde, dass sie die physiologische Iodkinetik nicht störte.

Die Blutentnahme der in dieser Studie ausgewerteten Labordaten erfolgte entweder am Tag des Radioiodtestes oder am ersten Tag des stationären Aufenthaltes zur Radioiodtherapie.

### **3. Ergebnisse**

Die Auswertung der in dieser Studie gesammelten Daten erfolgte in mehreren Schritten. Als erstes wurde eine direkte Korrelation zwischen den absoluten INR-Werten und den absoluten TSH-, beziehungsweise T4-, T3- und fT4-Werten durchgeführt. Darüber hinaus wurde mittels einer „Analysis of Variance“ versucht, signifikante Unterschiede zwischen Euthyreose, latenter und manifester Hyperthyreose in Bezug auf verschiedene Laborparameter und Medikamente festzustellen. Das Hauptaugenmerk galt auch hier den Gerinnungsfaktoren. Mit einer multivariaten statistischen Regressionsanalyse sollten diejenigen Variablen aufgeführt werden, die statistisch signifikante Prädiktoren für INR-Werte kleiner als 2,0 oder größer als 3,0 darstellen. Schließlich wurde, um möglichst alle potentiellen Fehlerquellen auszuschalten, bei den Patienten, bei denen ausreichend Daten vorlagen, ein intraindividueller Vergleich zwischen der Gerinnungssituation bei Euthyreose und bei latenter Hyperthyreose angestellt.

Im Folgenden sind erst die in die Auswertung eingegangenen möglichen Einflussfaktoren auf die Gerinnung und dann die Ergebnisse der statistischen Auswertungen aufgeführt.

#### **3. 1. Darstellung der untersuchten potentiellen Einflussfaktoren**

In den Tabellen 2 bis 5 wurden diejenigen Parameter aufgeführt, deren Einfluss auf die Gerinnung systemisch antikoagulierter Patienten mit unterschiedlichen Schilddrüsenstoffwechsellagen untersucht wurde.

##### **3. 1. 1. Alters- und Gewichtsverteilung der eingeschlossen Studienpatienten**

Die Alters- und Gewichtsverteilung der untersuchten Patienten wurden in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Alters- und Gewichtsverteilung der eingeschlossenen Studienpatienten**

	<b>Gesamtgruppe (n = 233)</b>	<b>Latente Hyperthyreose (n = 178)</b>	<b>Intraindiv. Vergl. (n = 40)</b>
<b>Altersverteilung</b>			
<b>Alter</b>	68,4 ± 9,37	68,6 ± 8,98	69,2 ± 7,72
<b>low tercile*</b>	18 (7,7 %)	10 (5,6 %)	2 (5,0 %)
<b>medium tercile*</b>	105 (45,1 %)	89 (50,0 %)	18 (45,0 %)
<b>high tercile*</b>	110 (47,2 %)	79 (44,4 %)	20 (50,0 %)
<b>Größen- und Gewichtsverteilung</b>			
<b>Größe (cm)</b>	167,7 ± 14,27	167,9 ± 15,38	168,2 ± 9,27
<b>Gewicht (kg)</b>	74,5 ± 16,09	74,7 ± 15,80	70,2 ± 11,96
<b>BMI</b>	26,1 ± 5,26	26,2 ± 5,05	24,7 ± 3,11
<b>BMI &gt; 30*</b>	43 (18,5 %)	34 (19,1 %)	1 (2,5 %)

\*: Die so gekennzeichneten Werte zur Alters- und Gewichtsverteilung sind sowohl in die multivariate Regressionsanalyse der Gesamtgruppe der Patienten, als auch in die der Gruppe mit latenter Hyperthyreose eingegangen.

### **3. 1. 2. Medikamentenanamnese (ohne Marcumar)**

Fast alle Patienten (n = 230; 98,7 %) nahmen außer Marcumar noch weitere Medikamente ein. In Tabelle 3 wurden die Medikamente entsprechend ihrer Wirkgruppen dargestellt.

**Tabelle 3: Medikamentenanamnese außer Marcumar:**

<b>Medikamente*</b>	<b>Gesamtgruppe n = 233</b>	<b>Lat. Hyperthyreose n = 178</b>	<b>Intraindiv. Vergl. n = 40</b>
<b>Herzmedikamente</b>			
<b>ACE-Hemmer</b>	96 (41,2 %)	78 (43,8 %)	13 (32,5 %)
<b>Amiodaron</b>	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
<b>β-Blocker</b>	123 (52,8 %)	94 (52,8 %)	25 (62,5 %)
<b>Ca-Antagonisten</b>	70 (30,0 %)	52 (29,2 %)	9 (22,5 %)
<b>Digitalis</b>	116 (49,8 %)	82 (46,1 %)	20 (50,0 %)
<b>Diuretika</b>	111 (47,6 %)	81 (45,5 %)	21 (52,5 %)
<b>Nitrate</b>	47 (20,2 %)	36 (20,2 %)	8 (20,0 %)
<b>Andere</b>			
<b>Antibiotika</b>	3 (1,3 %)	3 (1,7 %)	1 (2,5 %)
<b>Antidiabetika, orale</b>	22 (9,4 %)	12 (6,7 %)	2 (5,0 %)
<b>Gichtmittel</b>	16 (6,9 %)	11 (6,2 %)	2 (5,0 %)
<b>Glucokortikoide</b>	38 (16,3 %)	28 (15,7 %)	9 (22,5 %)
<b>Hormonelle</b>	9 (3,9 %)	9 (5,1 %)	4 (10,0 %)
<b>Kontrazeptiva etc.</b>			
<b>Lipidsenker</b>	43 (18,5 %)	34 (19,1 %)	9 (22,5 %)
<b>Nicht-steroidale</b>			
<b>Antirheumatika</b>	26 (11,2 %)	22 (12,4 %)	5 (12,5 %)
<b>Psychopharmaka</b>	39 (16,7 %)	30 (16,9 %)	7 (17,5 %)
<b>Ulceustherapeutika</b>	40 (17,2 %)	31 (17,4 %)	9 (22,5 %)

\*: Sämtliche Medikamenteneinnahmen sind sowohl in die multivariate Regressionsanalyse der Gesamtgruppe der Patienten, als auch in die der Gruppe mit latenter Hyperthyreose eingegangen.

### **3. 1. 3. Schilddrüsenstoffwechsellage**

Die Schilddrüsen-Stoffwechsellage der Patienten in der Gesamtgruppe sowie in der der Subgruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Schilddrüsenstoffwechsellage:**

<b>Schilddrüsen-Hormone</b>	<b>Gesamtgruppe n = 233</b>	<b>Lat. Hyperthyreose n = 178</b>
<b>TSH (mU/l)</b>	0,19 ± 0,45	0,06 ± 0,07
<b>TSH ≤ 0,1*</b>	154 (66,1 %)	139 (78,1 %)
<b>TSH &lt; 0,3*</b>	201 (86,3 %)	178 (100,0 %)
<b>TSH &lt; 0,3 exogen*</b>	37 (15,9 %)	34 (19,1 %)
<b>TSH &lt; 0,3 endogen*</b>	156 (67,0 %)	144 (80,9 %)
<b>fT4 (ng/100 ml)</b>	1,46 ± 0,62	1,44 ± 0,49
<b>fT4 &gt; 2,2*</b>	20 (8,6 %)	13 (7,3 %)
<b>T4 (µg/100 ml)</b>	9,04 ± 2,92	9,02 ± 2,71
<b>T3 (ng/100 ml)</b>	151,6 ± 47,5	145,7 ± 28,1
<b>T3 &gt; 200*</b>	16 (6,9 %)	2 (1,1 %)
<b>Euthyreose<sup>+</sup></b>	40 (17,2 %)	Ø
<b>Latente Hyperthyreose</b>	178 (76,4 %)	178 (100,0 %)
<b>TSH &lt; 0,3<sup>+</sup></b>		
<b>TSH &lt; 0,3 exogen<sup>+</sup></b>	34 (14,6 %)	34 (19,1 %)
<b>TSH &lt; 0,3 endogen<sup>+</sup></b>	144 (61,8 %)	144 (80,9 %)
<b>TSH ≤ 0,1<sup>+</sup></b>	139 (59,7 %)	139 (78,1 %)
<b>TSH ≤ 0,1 exogen<sup>+</sup></b>	23 (9,9 %)	23 (12,9 %)
<b>TSH ≤ 0,1 endogen<sup>+</sup></b>	116 (49,8 %)	116 (65,2 %)
<b>TSH &gt; 0,1 &lt; 0,3<sup>+</sup></b>	39 (16,7 %)	39 (21,9 %)
<b>TSH &gt; 0,1 &lt; 0,3 exogen<sup>+</sup></b>	11 (4,7 %)	11 (6,2 %)
<b>TSH &gt; 0,1 &lt; 0,3 endogen<sup>+</sup></b>	28 (12,0 %)	28 (15,7 %)
<b>Manifeste Hyperthyreose<sup>+</sup></b>	15 (6,4 %)	Ø
<b>Exogen<sup>+</sup></b>	3 (1,3 %)	Ø
<b>Endogen<sup>+</sup></b>	12 (5,2 %)	Ø
<b>erhöhte Werte:</b>		
<b>MAK*</b>	22 (9,4 %)	11 (6,2 %)
<b>TAK*</b>	11 (4,7 %)	6 (3,4 %)
<b>TRAK*</b>	27 (11,6 %)	16 (9,0 %)

- \*: Schilddrüsenlaborparameter, die sowohl in die multivariate Regressionsanalyse der Gesamtgruppe der Patienten, als auch in die der Gruppe mit latenter Hyperthyreose eingegangen sind
- †: Schilddrüsenlaborparameter, die nur in die multivariate Regressionsanalyse der Gesamtgruppe der Patienten, nicht aber in die der Gruppe mit latenter Hyperthyreose eingegangen sind

### **3. 1. 4. Gerinnungs- und diverse Laborparameter**

Neben den Schilddrüsenhormonen wurden bei den untersuchten Patienten die Gerinnungsparameter INR, Quick und PTT sowie verschiedene weitere Laborparameter bestimmt. In Tabelle 5 sind die Gerinnungsparameter angegeben sowie die Häufigkeit der jeweiligen Laborwerte in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose, die sich im pathologischen Bereich befanden.

**Tabelle 5: Gerinnungs- sowie pathologische Laborparameter:**

<b>Laborwerte*</b>	<b>Gesamtgruppe n = 233</b>	<b>Lat. Hyperthyreose n = 178</b>
<b>Gerinnungsparameter</b>		
<b>INR</b>	2,4 ± 0,8	2,4 ± 0,8
<b>INR &gt; 3,0</b>	36 (15,5 %)	24 (13,5 %)
<b>INR &lt; 2,0</b>	64 (27,5 %)	53 (29,8 %)
<b>Quick (%)</b>	39,6 ± 13,3	30,4 ± 13,7
<b>PTT (sec)</b>	36,1 ± 5,6	35,8 ± 5,0
<b>Thrombozyten (G/l)</b>	251,6 ± 86,6	251,0 ± 90,1
<b>Leber</b>		
<b>erhöhte Werte:</b>		
<b>Gamma-GT<sup>1</sup> (U/l)</b>	83 (35,9 %)	66 (37,5 %)
<b>GOT<sup>2</sup> (U/l)</b>	16 (7,1 %)	9 (5,3 %)
<b>GPT<sup>3</sup> (U/l)</b>	59 (25,5 %)	42 (23,9 %)
<b>De Ritis &lt; 1<sup>4</sup></b>	176 (78,2 %)	135 (79,4 %)
<b>De Ritis &gt; 1<sup>4</sup></b>	49 (21,8 %)	35 (20,6 %)
<b>Andere</b>		
<b>erhöhte Werte:</b>		
<b>Harnstoff<sup>5</sup> (mg/dl)</b>	37 (16,3 %)	31 (18,0 %)
<b>Kreatinin<sup>6</sup> (mg/dl)</b>	15 (6,5 %)	13 (7,4 %)
<b>Kalium<sup>7</sup> (mmol/l)</b>	2 (0,9 %)	2 (1,1 %)
<b>Gesamteiweiß<sup>8</sup> (g/l)</b>	9 (4,2 %)	5 (3,1 %)
<b>erniedrigte Werte:</b>		
<b>Kreatinin<sup>6</sup> (mg/dl)</b>	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)
<b>Kalium<sup>7</sup> (mmol/l)</b>	2 (0,9 %)	2 (1,1 %)
<b>Gesamteiweiß<sup>8</sup> (g/l)</b>	2 (0,9 %)	2 (1,2 %)

\*: Sämtliche in dieser Tabelle festgehaltenen Laborparameter sind sowohl in die multivariate Regressionsanalyse der Gesamtgruppe der Patienten, als auch in die der Gruppe mit latenter Hyperthyreose eingegangen.

- 1: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 2 Patienten keine Werte für die Gamma-GT vor
- 2: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 8 Patienten keine Werte für die GOT vor
- 3: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 2 Patienten keine Werte für die GPT vor
- 4: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 8 Patienten keine Werte für den de Ritis-Quotienten vor
- 5: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 6 Patienten keine Werte für den Harnstoff vor
- 6: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 2 Patienten keine Werte für Kreatinin vor
- 7: in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit latenter Hyperthyreose lagen bei 2 Patienten keine Werte für Kalium vor
- 8: in der Gesamtgruppe lagen bei 18 Patienten keine Werte für das Gesamteiweiß vor; in der Gruppe mit latenter Hyperthyreose bei 15 Patienten

### **3. 2. Ergebnisse der statistischen Auswertungen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der „Analysis of Variance“ (ANOVA), der multivariaten logistischen Regressionsanalyse und des intraindividuellen Vergleiches vorgestellt. Korrelationen zwischen stetigen Variablen wurden graphisch dargestellt.

#### **3. 2. 1. Ergebnisse der „Analysis of Variance“**

Die ANOVA wurde durchgeführt um signifikante Unterschiede zwischen Euthyreose, latenter und manifester Hyperthyreose in Bezug auf verschiedene Laborparameter - vor allem der Gerinnungsparameter - und Medikamente festzustellen. Hierbei konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede der Gerinnungsparameter zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden. Unterschiede fanden sich nur hinsichtlich der Inzidenz des M. Basedow, beim MAK, beim TRAK und der Einnahme von Digitalis (alle zwischen latenter Hyperthyreose

und Euthyreose) sowie bei der GPT und der Einnahme von Kalzium-Antagonisten (bei beiden sowohl zwischen latenter Hyperthyreose und Hyperthyreose als auch zwischen Euthyreose und Hyperthyreose).

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der ANOVA im einzelnen aufgeführt. Variablen, die signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den drei Gruppen aufwiesen, sind gekennzeichnet und weiter unten mit dem entsprechenden p-Wert genau dargestellt.

**Tabelle 6: Ergebnisse der ANOVA:**

<b>Variable</b>	<b>Euthyreose n = 40 (17,2 %)</b>	<b>Lat. Hyperthyreose n = 178 (76,4 %)</b>	<b>Hyperthyreose n = 15 (6,4 %)</b>
<b>Alter</b>	68,1 ± 10,1	68,6 ± 9,0	66,6 ± 12,1
<b>Anzahl der weibl. Patienten</b>	30 (75,0 %)	112 (62,9 %)	8 (53,3 %)
<b>BMI</b>	25,4 ± 6,2	26,2 ± 5,1	27,0 ± 5,4
<b>Gerinnungsparameter</b>			
<b>INR</b>	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,8	2,7 ± 0,6
<b>INR &gt; 3,0</b>	8 (20,0 %)	24 (13,5 %)	4 (26,7 %)
<b>INR &lt; 2,0</b>	10 (25,0 %)	53 (29,8 %)	1 (6,7 %)
<b>Schilddrüsenparameter</b>			
<b>M. Basedow<sup>1</sup></b>	11 (27,5 %)	17 (9,6 %)	2 (13,3 %)
<b>MAK positiv<sup>2</sup></b>	9 (22,5 %)	11 (6,2 %)	2 (13,3 %)
<b>TAK positiv</b>	3 (7,5 %)	6 (3,4 %)	2 (13,3 %)
<b>TRAK positiv<sup>3</sup></b>	9 (22,5 %)	16 (9,0 %)	2 (13,3 %)
<b>Laborparameter</b>			
<b>Leber</b>			
<b>Gamma GT (U/l)</b>	35,5 ± 33,8	39,7 ± 61,7	26,7 ± 21,6
<b>GOT (U/l)</b>	17,8 ± 11,2	16,0 ± 12,4	15,5 ± 6,2
<b>GPT<sup>4,5</sup> (U/l)</b>	22,2 ± 8,8	22,1 ± 10,8	31,1 ± 21,5
<b>De Ritis Quotient</b>	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,59 ± 0,2
<b>Niere</b>			
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	37,8 ± 15,3	41,4 ± 17,7	39,3 ± 18,0
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3
<b>Elektrolyte</b>			
<b>Kalium (mmol/l)</b>	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,5
<b>Diverse</b>			
<b>Gesamteiweiß (g/l)</b>	72,6 ± 5,6	70,9 ± 5,6	73,3 ± 4,8
<b>Medikamente</b>			
<b>Schilddrüsenmedikamente</b>			

<b>Thyroxin</b>	3 (7,5 %)	34 (19,1 %)	3 (20,0 %)
<b>Thyreostatika</b>	12 (30,0 %)	36 (20,2 %)	2 (13,3 %)
<b>Herzmedikamente</b>			
<b>Betablocker</b>	23 (57,5 %)	94 (52,8 %)	6 (40,0 %)
<b>Amiodaron</b>	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Digitalis<sup>6</sup></b>	22 (55,0 %)	82 (46,1 %)	12 (80,0 %)
<b>Nitrate</b>	9 (22,5 %)	36 (20,2 %)	2 (13,3 %)
<b>Calcium-Antag.<sup>7,8</sup></b>	9 (22,5 %)	52 (29,2 %)	9 (60,0 %)
<b>ACE-Hemmer</b>	13 (32,5 %)	78 (43,8 %)	5 (33,3 %)
<b>Diuretika</b>	21 (52,5 %)	81 (45,5 %)	9 (60,0 %)
<b>Diverse</b>			
<b>Antibiotika</b>	0 (0,0 %)	3 (1,7 %)	0 (0,0 %)
<b>Gichtpräparate</b>	4 (10,0 %)	11 (6,2 %)	1 (6,7 %)
<b>Kortikoide</b>	6 (15,0 %)	28 (15,7 %)	4 (26,7 %)
<b>Psychopharmaka</b>	5 (12,5 %)	30 (16,9 %)	4 (26,7 %)
<b>Weibl.</b>	0 (0,0 %)	9 (5,1 %)	0 (0,0 %)
<b>Sexualhormone</b>			
<b>Statine</b>	5 (12,5 %)	34 (19,1 %)	4 (26,7 %)
<b>NSAR</b>	4 (10,0 %)	22 (12,4 %)	0 (0,0 %)
<b>Magenpräparate</b>	7 (17,5 %)	31 (17,4 %)	2 (13,3 %)
<b>Orale</b>			
<b>Antidiabetika</b>	7 (17,5 %)	12 (6,7 %)	3 (20,0 %)

1: p = 0.007; Latente Hyperthyreose vs. Euthyreose

2: p = 0.004; Latente Hyperthyreose vs. Euthyreose

3: p = 0.025; Latente Hyperthyreose vs. Euthyreose

4: p = 0,01; Latente Hyperthyreose vs. Hyperthyreose

5: p = 0,031; Euthyreose vs. Hyperthyreose

6: p = 0.015; Latente Hyperthyreose vs. Hyperthyreose

7: p = 0.02; Latente Hyperthyreose vs. Hyperthyreose

8: p = 0.021; Euthyreose vs. Hyperthyreose

### 3. 2. 2. Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zusammengefasst. Es wurden jeweils in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose diejenigen Variablen aufgeführt, die statistisch signifikante Prädiktoren für INR-Werte kleiner als 2,0 oder größer als 3,0 darstellten.

**Tabelle 7: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse:**

<b>Variable</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Gesamtgruppe:</b>			
<b>INR &gt; 3,0</b>			
Einnahme von Nitraten	2,6	1,13 – 5,97	0,025
Einnahme von Antibiotika	15,6	1,3 – 180,1	0,028
<b>INR &lt; 2,0</b>			
Einnahme von ACE-Hemmern	0,51	0,27 – 0,97	0,040
<b>Gruppe mit latenter Hyperthyreose:</b>			
<b>INR &gt; 3,0</b>			
Einnahme von Antibiotika	14,0	1,213 – 161,5	0,034
<b>INR &lt; 2,0</b>			
Einnahme von Thyreostatika	2,33	1,05 – 5,19	0,038
TSH < 0,1	3,01	1,08 – 8,37	0,035

### 3. 2. 3. Ergebnisse des intraindividuellen Vergleiches

Es wurde eine Untergruppe von 40 Patienten untersucht, bei denen ausreichend Daten vorlagen, um einen intraindividuellen Vergleich zwischen der Gerinnungssituation bei Euthyreose und bei latenter Hyperthyreose durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Erwartungsgemäß zeigten sich hochsignifikante Unterschiede hinsichtlich des TSH-Wertes zwischen den beiden Gruppen. Hinsichtlich des Gerinnungsstatus wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Schilddrüsenstoffwechsellagen festgestellt.

**Tabelle 8: Intraindividueller Vergleich zwischen Eu- und latenter Hyperthyreose:**

<b>Variable</b>	<b>Euthyreose n = 40</b>	<b>Lat. Hyperthyreose n = 40</b>	<b>p-Wert</b>
<b>TSH (mU/l)</b>	1,2 ± 0,9	0,06 ± 0,06	< 0,0001
<b>INR absolut</b>	2,4 ± 0,8	2,6 ± 0,9	0,375
<b>INR im therap. Bereich</b>	20 (50,0 %)	24 (60,0 %)	0,5
<b>INR &lt; 2,0</b>	14 (35,0 %)	8 (20,0 %)	0,21
<b>INR &gt; 3,0</b>	6 (15,0 %)	8 (20,0 %)	0,77

### 3. 3. Graphiken

In den Graphiken 1-4 (Anhang) sind die Ergebnisse der Korrelation zwischen den absoluten INR-Werten und den absoluten TSH-, beziehungsweise T4-, T3- und fT4-Werten dargestellt.

In Graphik 5 (Anhang) sind die Ergebnisse der direkten Korrelation der absoluten INR- und TSH-Werte aus der Untergruppe von den 40 Patienten, von denen jeweils ein euthyreoter und ein latent hyperthyreoter Wert vorhanden waren, aufgeführt.

Ein signifikanter Zusammenhang wurde nur zwischen den INR-Werten und den fT4-Werten festgestellt. Diese korrelierten schwach positiv miteinander.

#### **4. Diskussion**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, einen möglichen Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage auf den Gerinnungsstoffwechsel bei Patienten unter systemischer Antikoagulation nachzuweisen. Aufgrund ihrer hohen Inzidenz und klinischen Relevanz wurde dabei in erster Linie die latente Hyperthyreose untersucht. Bei einem Vergleich zwischen latenter und manifester Hyperthyreose sowie euthyreoter Stoffwechsellage im gesamten Studienkollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich eines Einflusses der verschiedenen Schilddrüsenstoffwechsellagen auf die systemische Antikoagulationstherapie gefunden werden. Allerdings können hierbei aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Gruppen mit eu- bzw. manifest hyperthyreoter Stoffwechselsituation statistische Fehlerquellen nicht sicher ausgeschlossen werden. Mit Hilfe multivariater logistischer Regressionsanalysen konnten, mit Ausnahme eines Einflusses von TSH-Werten unter 0,1 auf die Inzidenz von INR-Werten unter 2,0 in der Subgruppe mit latent hyperthyreoten Patienten, weder in der Gesamtgruppe noch in der genannten Untergruppe weitere Beziehungen verschiedener Schilddrüsenparameter auf den Gerinnungsstoffwechsel nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu zeigten sich signifikante Abhängigkeiten zwischen verschiedenen medikamentösen Therapien und der Gerinnungssituation der antikoagulierten Patienten. Ebenso erbrachte der zum weitestgehenden Ausschluss möglicher individueller Parameter, wie z. B. Compliance oder diätetische Gewohnheiten, in einer Untergruppe von 40 Patienten angestellte intraindividuelle Vergleich zwischen euthyreoter und latent hyperthyreoter Stoffwechsellage keinen Anhalt für einen Einfluss der jeweiligen Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Gerinnungssituation. Lediglich bei der Korrelation der Schilddrüsenhormone mit den INR-Werten zeigte sich in der Gesamtgruppe für die fT4-Werte ein moderat positiver signifikanter Zusammenhang, der auf einen möglichen Einfluss ausschließlich der peripheren Schilddrüsenhormone auf den Gerinnungsstoffwechsel hinweist.

Obwohl bereits einige Studien hinsichtlich eines Einflusses der Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Gerinnung publiziert worden sind, insbesondere bei Patienten mit systemischer Antikoagulation, handelt es sich bei diesen Studien größtenteils um Fallstudien (Chute et al., 1997; Costigan et al., 1984; Kurnik et al., 2004; Woeber und Warner, 1999), Studien mit relativ geringer Patientenzahl (Feely et al., 1981; Kellett et al., 1986), um ältere Untersuchungen (Owens et al., 1962; Self et al., 1975; Self et al., 1976; Vagenakis et al., 1972) oder um tierexperimentelle Arbeiten (Lowenthal und Fisher, 1957; van Oosterom et al., 1976).

Bereits 1957 fanden Lowenthal und Fisher im Rahmen einer tierexperimentellen Studie an Ratten eine verstärkte Wirkung systemischer Antikoagulantien bei hyperthyreoter Schilddrüsenstoffwechsellage (Lowenthal und Fisher, 1957). Diese Ergebnisse wurden in späteren Jahren in Untersuchungen am Menschen bestätigt. So haben Owens et al. 1962 in einem Versuch an 14 Patienten, von denen 11 systemisch antikoaguliert wurden, nach Gabe von Thyroxin festgestellt, dass sie bei 7 dieser 11 Patienten die Dosis des Vitamin-K-Antagonisten reduzieren mussten (Owens et al., 1962). In den siebziger Jahren wurden zudem mehrere Fallstudien veröffentlicht, die eine Verstärkung einer durch Vitamin-K-Antagonisten ausgelösten Hypoprothrombinämie bei hyperthyreoter Stoffwechsellage beschreiben (Self et al., 1975; Self et al., 1976; Vagenakis et al., 1972).

Loelinger et al. haben 1964 in einer klinischen Studie festgestellt, dass die Verstärkung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten auf einer Verkürzung der biologischen Halbwertszeit von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX und X) beruht (Loeliger et al., 1964). Diese Annahme wurde 1976 in einer tierexperimentellen Studie an Ratten bestätigt (van Oosterom et al., 1976), sowie 1986 von Kellett et al. durch eine klinische Studie an 5 Patienten untermauert (Kellett et al., 1986) und 2003 in einer Übersichtsarbeit von Wittkowsky beschrieben (Wittkowsky, 2003).

Solomon und Schrogie hingegen gehen von einer Erhöhung der Rezeptoraffinität für systemische Antikoagulantien in der Leber durch Thyroxin aus. Zu diesem Schluss kamen sie nach Beobachtung der Änderung der Michaelis-Menten Konstante (ein substanzspezifischer Affinitätsparameter für die Umsetzung von Substraten bei enzymatischen Reaktionen) bei einem Patienten. Dieser Patient nahm anfangs nur einen Vitamin-K-Antagonisten ein und bekam im Verlauf der Studie zusätzlich Thyroxin. Daraufhin konnte eine Änderung der Michaelis-Menten Konstante beobachtet werden (Solomon und Schrogie, 1967). Chute et al. beschrieben, nach Beobachtung von 2 klinischen Fällen systemisch antikoagulierter Patienten mit Hyperthyreose im Vergleich zu einem Kollektiv von nicht antikoagulierten Patienten mit Hyperthyreose zusätzlich eine Änderungen der Absorption und Plasmabindung von Vitamin-K-Antagonisten bei hyperthyreoter Stoffwechsellage als Ursache der Wirkungsverstärkung (Chute et al., 1997).

Der Einfluss einer latenten Hyperthyreose auf die Gerinnung ist, trotz der großen Relevanz im klinischen Alltag und der gesicherten Wirkung einer latenten Hyperthyreose auf andere Organe (Col et al., 2004; Schicha et al., 2004), bislang nicht hinreichend untersucht worden. In einer klinischen Studie zum Einfluss einer latenten Schilddrüsenüberfunktion auf die Gerinnung an 20

latent hyperthyreoten Patienten und 20 Kontrollpatienten hat Erem 2006 eine signifikant erhöhte Aktivität des Gerinnungsfaktors X bei Patienten mit einer latenten Hyperthyreose festgestellt, gleichzeitig aber auch eine signifikante positive Korrelation zwischen dem TSH-Wert und der Faktor X Aktivität nachgewiesen. Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse legen eine sehr komplexe Beziehung zwischen der Konzentration der verschiedenen Schilddrüsenhormone und der Blutgerinnung nahe (Erem, 2006).

In der vorliegenden Studie wurde deshalb insbesondere Wert auf die Untersuchung des Effektes einer latenten Hyperthyreose auf die Blutgerinnung unter systemischer Antikoagulationstherapie gelegt.

Im ersten Schritt der Auswertung wurde eine einfache Korrelation zwischen den INR-Werten und den Werten der verschiedenen untersuchten Schilddrüsenhormone aller 233 in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Dabei wurde eine signifikante moderate positive Korrelation zwischen dem INR-Wert und dem fT4 festgestellt. Die anderen Schilddrüsenhormone (TSH, T3 und T4) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit den INR-Werten. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Daten unserer Arbeitsgruppe, die einen Einfluss einer hypothyreoten Schilddrüsenstoffwechsellaage auf die Gerinnungssituation gezeigt haben (Bucerius et al., 2006). Auch hierbei zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den INR- und den fT4-Werten, woraus zu folgern ist, dass ein Einfluss auf die Gerinnungssituation unter systemischen Antikoagulantien am ehesten von den peripheren Schilddrüsenhormonen auszugehen scheint. Im Gegensatz hierzu zeigen früher publizierte Daten, die die Wirkung einer latenten Hyperthyreose auf andere Zielorgane wie zum Beispiel das Herz (Auer et al., 2001; Biondi et al., 2000; Biondi et al., 2002; Parle et al., 2001; Sawin et al., 1994) oder die Knochen (Bauer et al., 2001; Kumeda et al., 2000; Surks et al., 2004) untersucht haben, einen Einfluss einer subklinischen Hyperthyreose mit weitgehend normwertigen peripheren Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf die genannten Organe.

Im zweiten Schritt der Auswertung wurden die 233 Patienten je nach Schilddrüsenstoffwechsellaage in Gruppen eingeteilt. Es befanden sich 40 im euthyreoten, 178 im latent hyperthyreoten und 15 im manifest hyperthyreoten Zustand. Im Bezug auf die Gerinnung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gefunden, weder bei den reinen INR-Werten, noch im Bezug auf pathologisch erhöhte beziehungsweise erniedrigte INR-Werte (also INR-Werte  $< 2,0$  oder  $> 3,0$ ). Signifikante Unterschiede fanden sich nur bei der Inzidenz des M. Basedow, beim MAK, beim TRAK und bei der Einnahme von

Digitalispräparaten (alle zwischen der Gruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose und der mit einer Euthyreose) sowie bei der GPT und der Einnahme von Kalzium-Antagonisten (bei beiden sowohl zwischen latenter und manifester Hyperthyreose als auch zwischen Euthyreose und manifester Hyperthyreose). Ein Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Gerinnung beziehungsweise auf das Erreichen des therapeutischen Bereiches bei systemischer Antikoagulation konnte somit durch diese Datenanalyse nicht nachgewiesen werden. Das könnte auf bereits in der Literatur beschriebene komplexe Zusammenhänge zwischen den Schilddrüsenhormonen und der Gerinnung vor allem bei Patienten mit latenter Schilddrüsenüberfunktion zurückzuführen sein (Erem, 2006).

Im dritten Schritt der Datenauswertung wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um mögliche unabhängige Variable zu finden, die mit einem INR-Wert ausserhalb des therapeutisch angestrebten Bereiches, also im Bereich von  $< 2,0$  oder  $> 3,0$ , assoziiert waren. Die statistische Auswertung wurde sowohl für die Gesamtgruppe der untersuchten Patienten als auch gesondert für die Gruppe der 178 Patienten mit latenter Hyperthyreose durchgeführt. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antibiotika und einem INR-Wert von  $> 3,0$  sowohl bei der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten als auch bei der Gruppe der latent hyperthyreoten Patienten festgestellt werden. Dieser Effekt der übermäßigen Antikoagulation von Patienten, die Antibiotika zusätzlich zu Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, ist in der Literatur hinreichend bekannt. Für das Beispiel Levofloxacin etwa existieren zahlreiche Fallstudien, die eine Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten nachweisen, die eine Erhöhung des INR-Wertes zur Folge hat (Jones und Fugate, 2002; Ravnan und Locke, 2001). Diese Ergebnisse wurden 2005 in einer retrospektiven Studie von McCall et al. bestätigt (McCall et al., 2005). Eine ähnlich hohe Anzahl an Fallstudien wurden zur Verstärkung der Wirkung systemischer Antikoagulantien durch Azithromycin publiziert (Foster und Milan, 1999; Lane, 1996; Shrader et al., 2004). Darüber hinaus haben Johnson et al. 2005 in einer retrospektiven Studie an 38 systemisch antikoagulierten Patienten mit insgesamt 89 Phasen, in denen die Patienten im Zeitraum der Studie mit verschiedenen Antibiotika therapiert wurden, eine signifikante Erhöhung der INR-Werte während der antibiotischen Therapie festgestellt (Johnson et al., 2005).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Gesamtgruppe auch für die Einnahme von Nitraten. Eine Verstärkung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten durch Nitrate ist bisher nicht beschrieben (Harder und Thurmann, 1996). In einer Studie von Pinelli et al. zur Wirkung von

Stickstoffmonoxid (des aktiven Wirkstoffes von Nitropräparaten) an Ratten wurde jedoch nachgewiesen, dass die Gabe eines Stickstoffmonoxid-Synthaseblockers zu einer Verkürzung der Thromboplastinzeit, also einer Verstärkung der Gerinnbarkeit des Blutes, führt, die durch die Gabe von Nitroglycerin als Stickstoffmonoxid-Donor aufgehoben werden konnte (Pinelli et al., 2003). Diese Daten wurden durch eine Studie von Lippe et al. bestätigt, die bereits 1993 zeigte, dass eine Hemmung der körpereigenen Stickstoffmonoxid Freisetzung bei Ratten zu einer Verkürzung der Blutungszeit führte (Lippe et al., 1993).

In der Gesamtgruppe aller untersuchten Patienten zeigte sich darüber hinaus eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Verminderung der antikoagulatorischen Wirkung (INR-Werte  $< 2,0$ ) von Vitamin-K-Antagonisten unter der Einnahme von ACE-Hemmern. Diese Daten sind überraschend, da bislang ein Einfluss von ACE-Hemmern auf die Hämostase nicht beschrieben wurde (Removka und Kratochvilova, 2000). Vielmehr wurden durch mehrere placebokontrollierte Studien eine fehlende Interaktion zwischen ACE-Hemmern und Vitamin-K-Antagonisten nachgewiesen (Meyer et al., 1995; Van Hecken et al., 1993; Verho et al., 1989).

Ein unabhängiger Prädiktor für INR-Werte von  $< 2,0$  in der Gruppe der Patienten mit latenter Hyperthyreose war ein TSH-Wert von  $< 0,1$ . Dies war unter Berücksichtigung der aus der vorhandenen Literatur bekannten Daten ebenfalls ein unerwartetes Ergebnis. In einer aktuellen Studie von Dorr et al. (2006) wurde jedoch ein indirekter Zusammenhang zwischen erniedrigten TSH-Werten und einer erhöhten Fibrinogenkonzentration nachgewiesen, was eine verstärkte Blutkoagulation zur Folge hat und somit in Einklang mit den vorliegenden Daten zu bringen wäre (Dorr et al., 2006).

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang zeigte sich in dieser Gruppe zwischen der Einnahme von Thyreostatika und einem INR-Wert  $< 2,0$ . Eine direkte Interaktion von Thyreostatika und Vitamin-K-Antagonisten ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Es ist aber bekannt, dass Methimazol, ein Imidazolderivat, zu einer Hemmung des Cytochrom P450 (CYP) 2C9 führt (Guo et al., 1997). Da Vitamin-K-Antagonisten teilweise über dieses System inaktiviert werden, könnte es über die Hemmung des Abbaus der Antikoagulantien zu einer Verstärkung der Wirkung kommen. Eine Verstärkung der Gerinnung, wie sie in unserer Studie gefunden wurde, ist hingegen nicht zu erklären. Um einen möglicherweise zugrunde liegenden statistischen Fehler auszuschließen, müssen hierzu in der Zukunft weitere Studien an größeren Studienpopulationen durchgeführt werden.

Im letzten Schritt der Datenauswertung wurde bei einer Gruppe von insgesamt 40 Patienten, von denen suffiziente Daten aus den hausärztlichen Laborkontrollen vorhanden waren, ein direkter intraindividueller Vergleich zwischen unterschiedlichen Schilddrüsenstoffwechsellagen und der Gerinnungssituation angestellt. Von diesen 40 Patienten lagen jeweils ein INR-Wert bei euthyreoter und einer bei latent hyperthyreoter Schilddrüsenstoffwechsellage vor. Diese wurden dann hinsichtlich ihres Einflusses auf die Antikoagulationstherapie miteinander verglichen. Ziel dieser gesonderten Auswertung war es, mögliche äußere Störfaktoren, wie zum Beispiel unterschiedliche Compliance der Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme der systemischen Antikoagulation, mögliche Ernährungsgewohnheiten oder Medikamenteneinflüsse, weitestgehend zu minimieren. Dies sollte durch den durchgeführten intraindividuellen Vergleich zweier Schilddrüsenlaborkonstellationen im Hinblick auf einen möglichen Effekt auf die systemische Antikoagulationstherapie weitgehend erreicht worden sein. Es zeigten sich jedoch auch bei dieser Untergruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den INR-Werten bei Euthyreose und latenter Hyperthyreose, ebenso wenig wie ein signifikantes Abweichen der INR-Werte über oder unter den angestrebten therapeutischen Zielbereich. Ein hochsignifikanter Unterschied fand sich ausschließlich bei den TSH-Werten zwischen den unterschiedlichen Schilddrüsenstoffwechsellagen, was aufgrund der Definition beider Schilddrüsenstoffwechsellagen naheliegend war. Die peripheren Schilddrüsenhormone wurden in dieser Statistik nicht berücksichtigt, da von den Patienten nicht immer die gleichen peripheren Schilddrüsenhormone bestimmt worden waren. Auch das Resultat dieser Datenanalyse unterstreicht die zuvor genannten Ergebnisse, die einen signifikanten Einfluss einer latenten Hyperthyreose auf die Blutgerinnung systemisch antikoagulierter Patienten auszuschließen scheinen.

Daher muss vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten geschlossen werden, dass eine latent hyperthyreote Stoffwechsellage, obwohl sie erwiesenermaßen Auswirkungen auf verschiedene andere Organsysteme hat, den Gerinnungsstoffwechsel systemisch antikoagulierter Patienten nicht relevant beeinflusst. Bei den peripheren Schilddrüsenhormonen konnte jedoch für das fT4 eine signifikante positive Korrelation zum INR-Wert der mit Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten festgestellt werden. Daraus kann geschlossen werden, dass eine manifeste Hyperthyreose mit entsprechend erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen möglicherweise einen Einfluss auf die Gerinnung unter systemischer Antikoagulation haben könnte. Da das Kollektiv von Patienten mit manifester Hyperthyreose in der vorliegenden Studie jedoch lediglich

aus 15 Patienten besteht, wären diesbezüglich Studien mit größeren Patientenkollektiven wünschenswert, um einen solchen nahe liegenden Einfluss nachweisen zu können.

#### **4. 1. Studien-Limitationen**

Wir sind uns möglicher Limitationen der vorliegenden Studie bedingt durch das retrospektive Studiendesign bewusst. Hierzu zählen vor allem die kleinen Kollektive von Patienten mit manifester Hyperthyreose (15 Patienten) und euthyreoter Stoffwechsellaage (40 Patienten), die in die Studie eingeschlossen werden konnten, was gegebenenfalls zu den statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen geführt haben könnte. Daher wären prospektiv angelegte Studien mit größeren Patientenkollektiven in den entsprechenden unterschiedlichen Schilddrüsenstoffwechselsituationen wünschenswert. Ein solches Studiendesign ist jedoch aus klinischen wie ethischen Gründen nicht umsetzbar, da Patienten mit manifester Hyperthyreose nicht über einen längeren Zeitraum in dieser für Organsysteme potentiell schädlichen Schilddrüsenstoffwechsellaage belassen werden können. Zudem wird eine manifeste Hyperthyreose aufgrund einer dann in der Regel sofort eingeleiteten thyreostatischen Therapie im Klinikalltag sehr selten über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet, was einen signifikanten Einfluss auf die Gerinnungssituation unter Vitamin-K-Antagonisten unwahrscheinlich macht.

Zudem lassen sich individuelle Änderungen in der Compliance der Patienten hinsichtlich der akkuraten Einnahme ihrer systemischen Antikoagulationsmedikation, wie sie vom Haus- oder Stationsarzt verschrieben wurde, nur schwer beziehungsweise gar nicht ausschließen. Darüber hinaus führt die Anpassung der Dosierung der systemischen Antikoagulation durch den Haus- oder Stationsarzt wegen vom therapeutischen Bereich abweichender Werte selbst zu einer Änderung der Gerinnungssituation der betroffenen Patienten. Außerdem kann auch eine Änderung in der Einnahme der anderen Medikamente sowie eine Änderung der Diät (zum Beispiel eine besonders Vitamin-K-reiche Ernährung, etc.) der Patienten vor oder nach dem Krankenhausaufenthalt nicht ausgeschlossen werden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie werden die Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung zu einem möglichen Einfluss einer endogen oder exogen bedingten latent hyperthyreoten Stoffwechsellaage auf eine systemische Antikoagulationstherapie mit Cumarinderivaten bei Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen dargestellt.

Es wurden die International Normalized Ratio-Werte von 233 systemisch antikoagulierten Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn eine Radioiodtherapie zur Behandlung einer gutartigen Schilddrüsenerkrankung erhalten haben, unter verschiedenen Schilddrüsenstoffwechselbedingungen untersucht, wobei der Fokus auf eine latent hyperthyreote Stoffwechselsituation gerichtet war.

Bei der Korrelation zwischen den International Normalized Ratio-Werten und den Werten der verschiedenen untersuchten Schilddrüsenhormone der in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigte sich lediglich eine moderate positive, jedoch signifikante Korrelation zwischen den International Normalized Ratio-Werten und dem freiem Thyroxin; zwischen den International Normalized Ratio-Werten und den anderen Schilddrüsenhormonen (Thyreotropin, Triiodthyronin und Thyroxin) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Des Weiteren wurden Patienten mit latenter Hyperthyreose mit denen mit einer Euthyreose beziehungsweise einer manifesten Hyperthyreose verglichen. Hierbei wurden in Bezug auf die Gerinnung keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gefunden, weder bei den reinen International Normalized Ratio-Werten, noch im Bezug auf pathologisch erhöhte beziehungsweise erniedrigte International Normalized Ratio-Werte (also International Normalized Ratio-Werte  $< 2,0$  oder  $> 3,0$ ). Signifikante Unterschiede fanden sich nur bei der Inzidenz des Morbus Basedow, beim mikrosomalem Antikörper, beim Thyroidearezeptor-Antikörper und bei der Einnahme von Digitalispräparaten, sowie bei der Glutamat-Pyruvat-Transaminase und der Einnahme von Kalzium-Antagonisten. Ein Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellaage auf die Gerinnung beziehungsweise das Erreichen des therapeutischen Bereiches bei systemischer Antikoagulation konnte somit durch unsere Daten nicht bestätigt werden.

Zusätzlich wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Unabhängige Variable, die mit einem International Normalized Ratio-Wert oberhalb des therapeutisch angestrebten Bereiches, also im Bereich von  $> 3,0$ , verknüpft waren, stellten in dieser

Untersuchung bei der Gesamtgruppe der Patienten die Einnahme von Antibiotika und von Nitraten, bei der latent hyperthyreoten Gruppe nur die Einnahme von Antibiotika dar. In der Gesamtgruppe aller untersuchten Patienten zeigte sich darüber hinaus eine signifikant verringerte Wahrscheinlichkeit für eine verminderte antikoagulatorische Wirkung (International Normalized Ratio-Werte  $< 2,0$ ) unter der Einnahme von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern. In der Gruppe der latent hyperthyreoten Patienten wurde zudem ein Zusammenhang sowohl zwischen der Einnahme von Thyreostika als auch zwischen Thyreotropin-Werten  $< 0,1$  und einer therapeutisch nicht ausreichenden Antikoagulation (International Normalized Ratio-Werte  $< 2,0$ ) festgestellt.

Auch ein intraindividueller Vergleich bei 40 Patienten zwischen euthyreoter und latent hyperthyreoter Schilddrüsenstoffwechsellage zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den International Normalized Ratio-Werten bei Euthyreose und latenter Hyperthyreose. Ebenso wenig konnte unter latent hyperthyreoten Stoffwechselbedingungen ein signifikantes Abweichen der International Normalized Ratio-Werte über oder unter den angestrebten therapeutischen Zielbereich beobachtet werden.

Aus diesen Daten kann gefolgert werden, dass eine latente Hyperthyreose die Gerinnung mit Vitamin-K-Antagonisten behandelter Patienten nicht signifikant beeinflusst. Ein Einfluss der Schilddrüsenstoffwechsellage auf die Gerinnungssituation ergibt sich nach den vorliegenden Daten allein über das freie Thyroxin. Daraus lässt sich schließen, dass möglicherweise eine manifeste Hyperthyreose mit entsprechend erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonen im Gegensatz zu einer latenten Hyperthyreose einen Einfluss auf die Gerinnung unter systemischer Antikoagulation hat. Hierzu wären zukünftige, weiterführende Studien an großen Patientenkollektiven wünschenswert, wobei diese aus verschiedenen Gründen (länger andauernde manifest hyperthyreote Stoffwechsellage klinisch wie ethisch nicht vertretbar) schwer realisierbar sind.

## 6. Literaturverzeichnis

Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B, Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838–842

Bauer C, Kapitel 9 – Blut: Ein flüssiges Organsystem. In: Klinker R, Silbernagl S, HRSG.. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 185–212

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL, Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561–568

Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S, Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904–914

Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F, Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4701–4705

Bucerius J, Joe AY, Palmedo H, Reinhardt MJ, Biersack HJ, Impact of short-term hypothyroidism on systemic anticoagulation in patients with thyroid cancer and coumarin therapy. *Thyroid* 2006; 16: 369–374

Chute JP, Ryan CP, Sladek G, Shakir KMM, Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism. *Endocr Pract* 1997; 3: 77–79

Col NF, Surks MI, Daniels GH, Subclinical thyroid disease - clinical applications. *JAMA* 2004; 291: 239–243

Costigan DC, Freedman MH, Ehrlich RM, Potentiation of oral anticoagulant effect by L-thyroxine. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 172–174

Dorr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Volzke H, Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 530–534

Erem C, Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 323–329

Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukine K, Hacıhasanoglu A, Deger O, Telatar M, Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 345–350

Erem C, Kavgaci H, Ersöz H, Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 78–81

Feely J, Stevenson ICH, Crooks J, Altered plasma protein binding of drugs in thyroid disease. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 298–305

Ford HC, Carter JM, The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. *Postgrad Med J* 1988; 64: 735–742

Foster DR, Milan NL, Potential interaction between azithromycin and warfarin. *Pharmacotherapy* 1999; 9: 902–908

Franchini M, Haemostasis and thyroid diseases revisited. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 886–892

Fregin A, Rost S, Wolz W, Krebsova A, Muller CR, Oldenburg J, Homozygosity mapping of a second gene locus for hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors to the centromeric region of chromosome 16. *Blood* 2002; 100: 3229–3232

Gärtner R, Reincke M, Kapitel 11 – Schilddrüse. In: Siegenthaler W, Blum HE, HRSG.. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2006: 270–290

Geisen C, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, Müller CR, Wienker TF, Oldenburg J, VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94: 773–779

Guo Z, Raeissi S, White RB, Stevens JC, Orphenadrine and methimazole inhibit multiple Cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 390–393

Harder S, Thurmann P, Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 416–444

Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American heart association / american college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692–1711

Hofbauer LC, Heufelder AE, Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 1–7

Hotze LA, Schumm-Draeger PM, Schilddrüsen-Krankheiten. Diagnose und Therapie. Berlin: Berliner Medizinische Verlagsanstalt, 2003

Jelkmann W, Kapitel 23 – Blut. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G, HRSRG.. *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer Medizin Verlag, 2005: 509–537

Johnson MC, Wood M, Vaughn V, Cowan L, Sharkey AM, Interaction of antibiotics and warfarin in pediatric cardiology patients. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 589–592

Jones CB, Fugate SE, Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1554–1557

Kellett HA, Sawers JS, Boulton FE, Cholerton S, Park BK, Toft AD, Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. *Q J Med* 1986; 58: 43–51

Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y, Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157–4161

Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, Kitani T, Thrombocytopenia in Graves' disease: effect of T3 on platelet kinetics. *Acta Haematol* 1980; 63: 185–190

Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D, Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 107–113

Landsberg L, Catocholamines and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 6: 697–697

Lane G, Increased hypoprothrombinemic effect of warfarin possibly induced by azithromycin.. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1885–1886

Lang F, Verrey F, Kapitel 21 – Hormone. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G, HRS G.. *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer Medizin Verlag, 2005: 459–489

Lippe IT, Sametz W, Sabin K, Holzer P, Inhibitory role of capsaicin-sensitive afferent neurons and nitric oxide in hemostasis. *Am J Physiol* 1993; 265: 1864–1868

Loeliger EA, van der Esch B, Mattern MJ, Hemker HC, The biological disappearance rate of prothrombin, factors VII, and X from plasma in hypothyroidism, hyperthyroidism, and during fever. *Thromb Diath Haemorrh* 1963; 10: 267–277

Lowenthal J, Fisher LM, The effect of thyroid function on the prothrombin time response to warfarin in rats. *Experientia* 1957; 13: 253–254

Marongiu F, Biondi G, Conti M, Is a hypercoagulable state present in hypothyroidism? *Thromb Haemost* 1992; 67: 729–729

McCall KL, Scott JC, Anderson HG, Retrospective evaluation of a possible interaction between warfarin and levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 67–73

Meyer BH, Muller FO, Badenhorst PN, Luus HG, de la Rey N, Multiple doses of trandolapril do not affect warfarin pharmacodynamics. *S Afr Med J* 1995; 85: 768–770

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M, *Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001

Myrup B, Bregengard C, Faber J, Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med* 1995; 238: 59–63

Oldenburg J, Aktuelle und zukünftige Entwicklungen in der Hämostaseologie. *Hämostaseologie* 2006; 26: 13–21

Owens JC, Neely WB, Owen WR, Effect of sodium dextrothyoxine in patients receiving anticoagulants. *N Engl J Med* 1962; 266: 76–79

Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA, Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861–865

Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L, Bertolini B, Brenna S, Bonacina E, Accinni R, Drugs modifying nitric oxide metabolism affect plasma cholesterol levels, coagulation parameters, blood pressure values and the appearance of plasma myocardial necrosis markers in rabbits: opposite effects of L-NAME and nitroglycerine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 15–23

Polikar R, Burger AG, Scherrerr US, Nicod P, The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435–1441

Ravnan SL, Locke C, Levofloxacin an warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 884–885

Removka A, Kratochvilova H, Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on haemostasis in essential hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 641–644

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EGD, Müller CR, Strom TM, Oldenburg J, Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427: 537–541

Rost S, Geisen C, Fregin A, Seifried E, Müller CR, Oldenburg J, Founder mutation Arg485Pro led to recurrent compound heterozygous GGCX genotypes in two german patients with VKCFD type 1. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 503–507

Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249–1252

Schicha H, Reiners C, Moser E, Schober O, Subclinical thyroid disease. *Nuklearmedizin* 2004; 3: 69–71

Self TH, Straughn AB, Weisburst MR, Effect of hyperthyroidism on hypoprothrombinemic response to warfarin. *Am J Hosp Pharm* 1976; 33: 387–389

Self T, Weisburst M, Wooten E, Straughn A, Oliver J, Warfarin-induced hypoprothrombinemia. *JAMA* 1975; 231: 1165–1166

Shih CH, Chen SL, Yen CC, Huang YH, Chen CD, Lee YS, Lin KH, Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 2004; 145: 2804–2814

Shrader SP, Fermo JD, Dzikowski AL, Azithromycin and warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 945–949

Simone JV, Abildgaard CF, Schulmann I, Blood coagulation in thyroid dysfunction. *N Engl J Med* 1965; 273: 1057–1061

Solomon HM, Schrogie JJ, Change in receptor site affinity: a proposed explanation for the potentiating effect of D-thyroxine on the anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 797–799

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291: 228–238

Vagenakis AG, Cote R, Miller ME, Braverman LE, Stohlman FJr, Enhancement of warfarin-induced hypoprothrombinemia by thyrotoxicosis. *Johns Hopkins Med J* 1972; 131: 69–73

Van Hecken A, Verbesselt R, Depre M, Tjandramaga TB, Angehrn J, Cawello W, De Schepper PJ, Moexipril does not alter the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin.. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 291–293

van Oosterom AT, Mattie H, Hermens WT, Veltkamp JJ, The influence of the thyroid function on the metabolic rate of prothrombin, factor VII, and factor X in the rat. *Thromb Haemost* 1976; 35: 607–619

Verho M, Malerczyk V, Grotzsch H, Zenbil I, Absence of interaction between ramipril, a new ACE-inhibitor, and phenprocoumon, an anticoagulant agent. *Pharmacotheapeutica* 1989; 5: 392–399

Voigt K, Kapitel 17 – Endokrines System. In: Klinker R, Silbernagl S, HRSG.. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 435–484

Wehling M, Kapitel 2 – Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: Wehling M, HRSG.. *Klinische Pharmakologie*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2005: 47–109

Wittkowsky AK, Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 221–230

Woeber KA, Warner I, Potentiation of warfarin sodium by amiodarone-induced thyrotoxicosis. *West J Med* 1999; 170: 49–51

## **7. Anhang**

Graphik 1:

Korrelation zwischen den absoluten INR- und TSH-Werten in der Gesamtgruppe

Graphik 2:

Korrelation zwischen den absoluten INR- und T4-Werten in der Gesamtgruppe

Graphik 3:

Korrelation zwischen den absoluten INR- und T3-Werten in der Gesamtgruppe

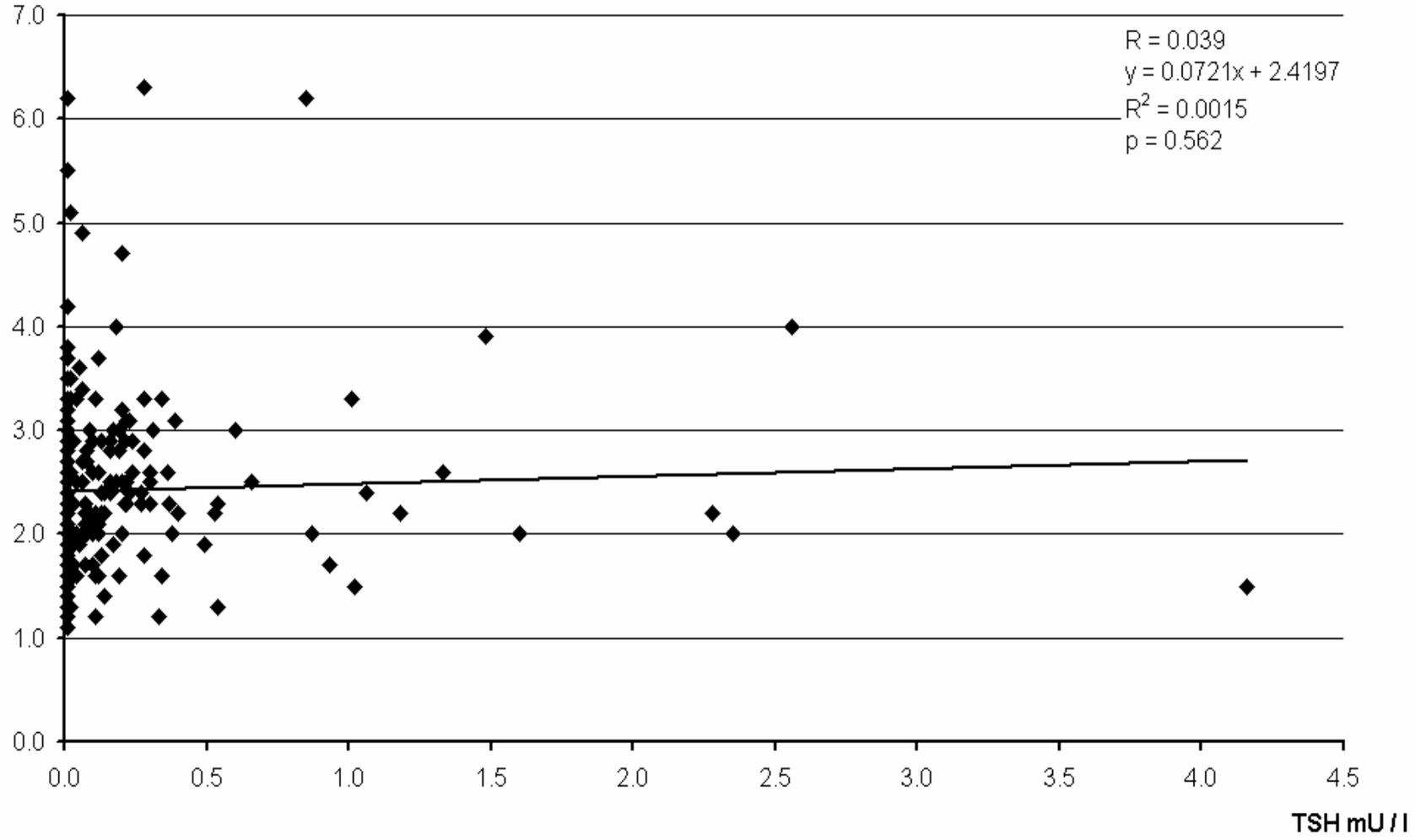
Graphik 4:

Korrelation zwischen den absoluten INR- und fT4-Werten in der Gesamtgruppe

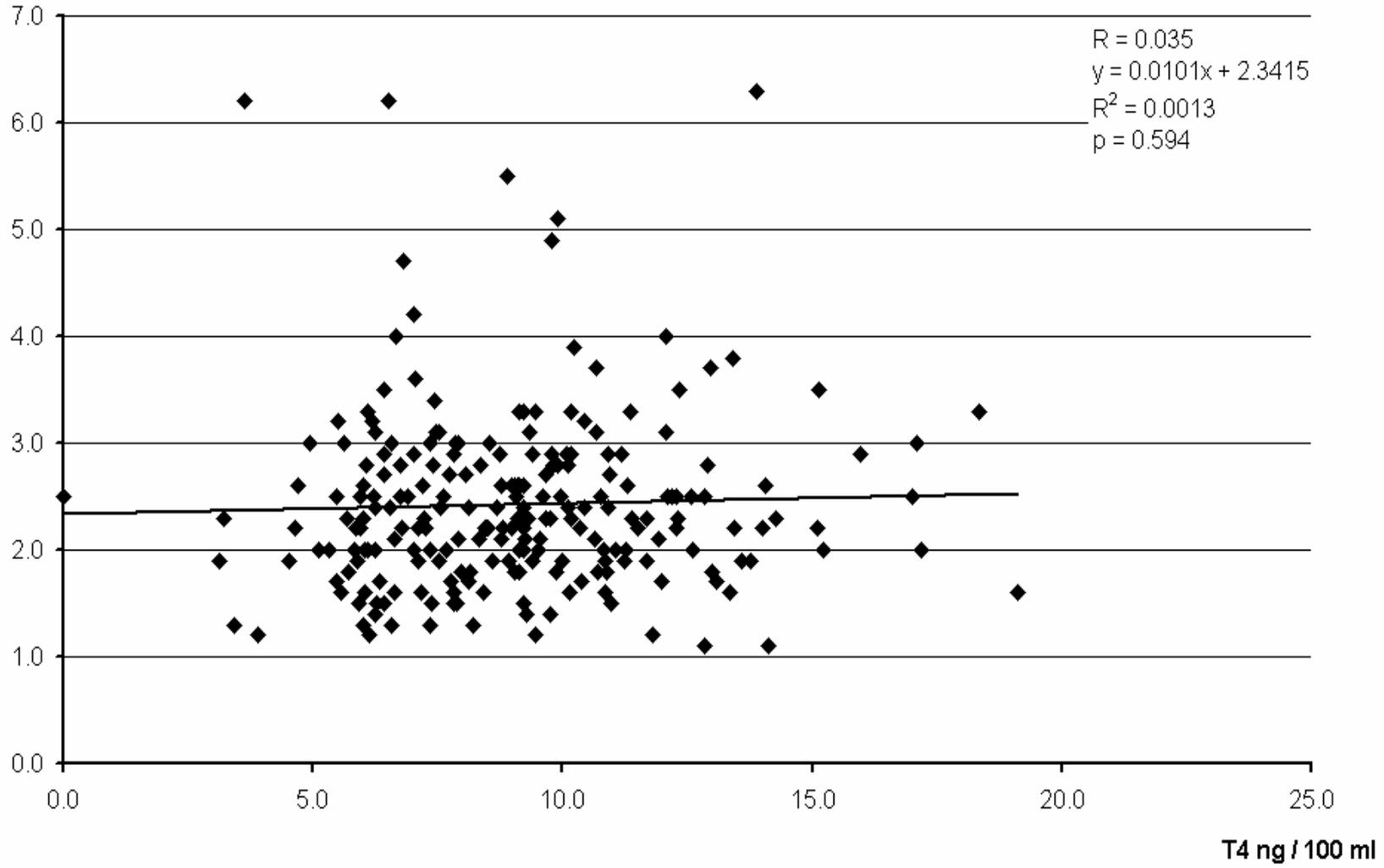
Graphik 5:

Korrelation zwischen den absoluten INR- und TSH-Werten in der Untergruppe der 40 Patienten, bei denen ein intraindividueller Vergleich möglich war

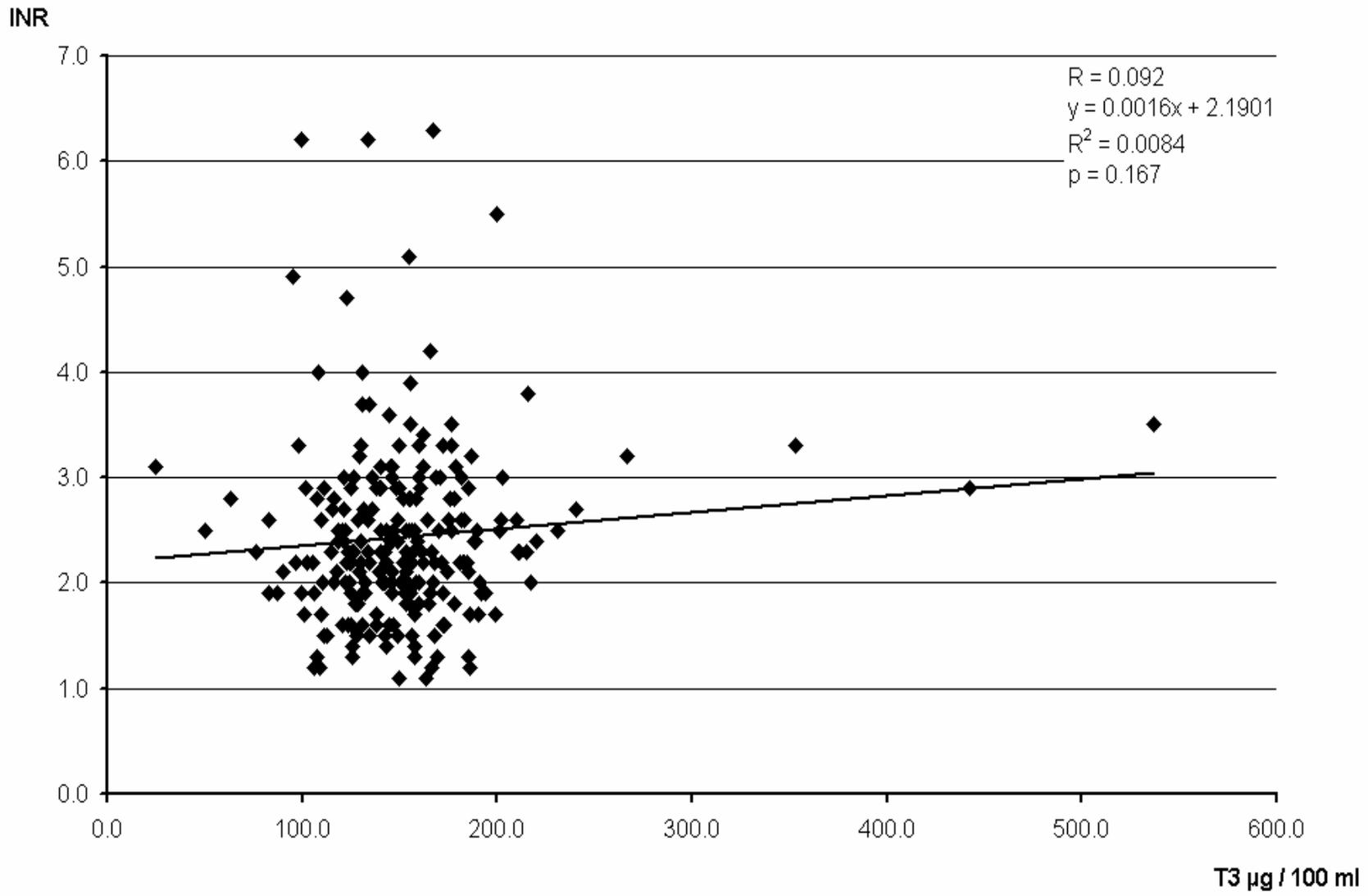
INR



INR

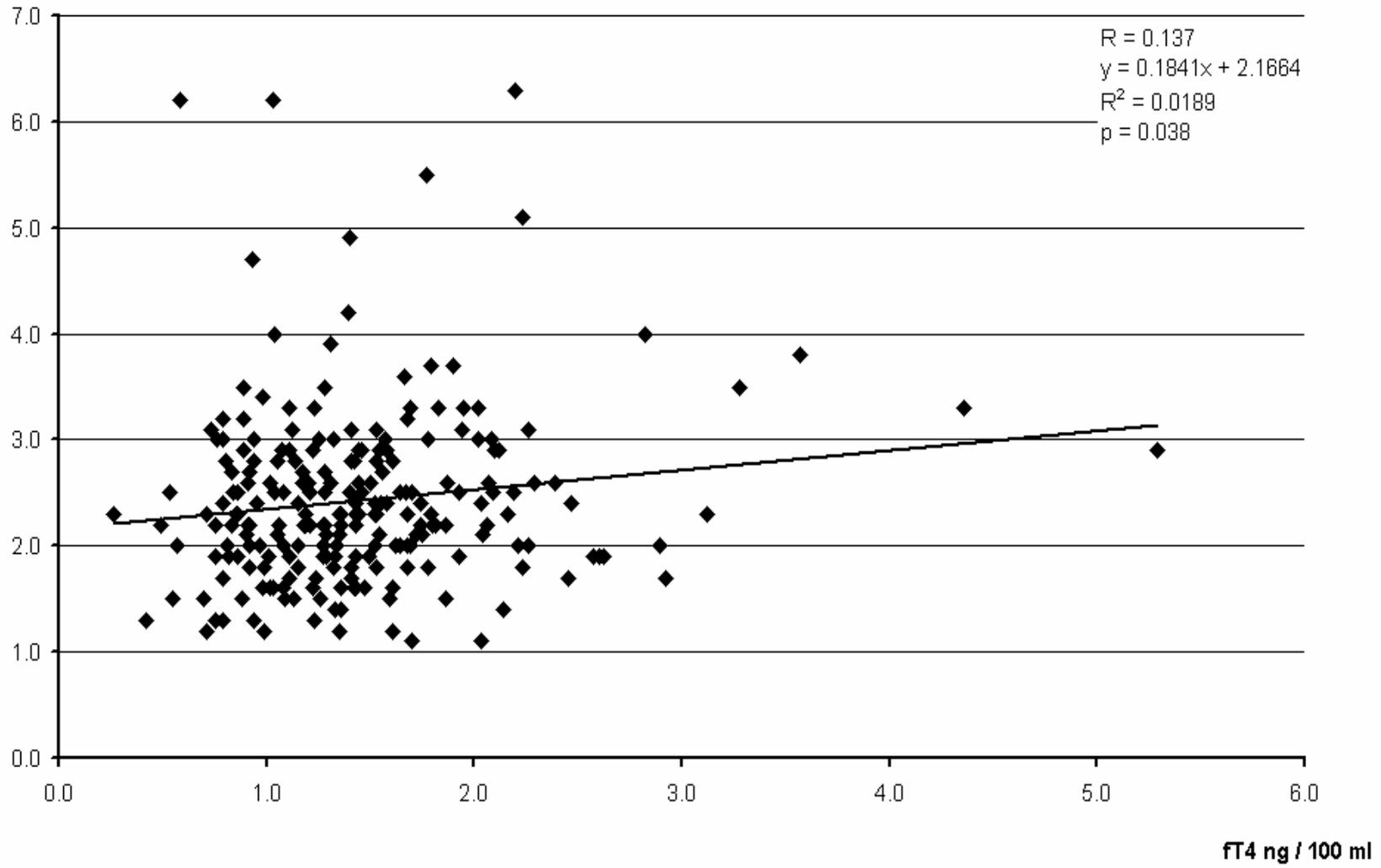


Graphik 2



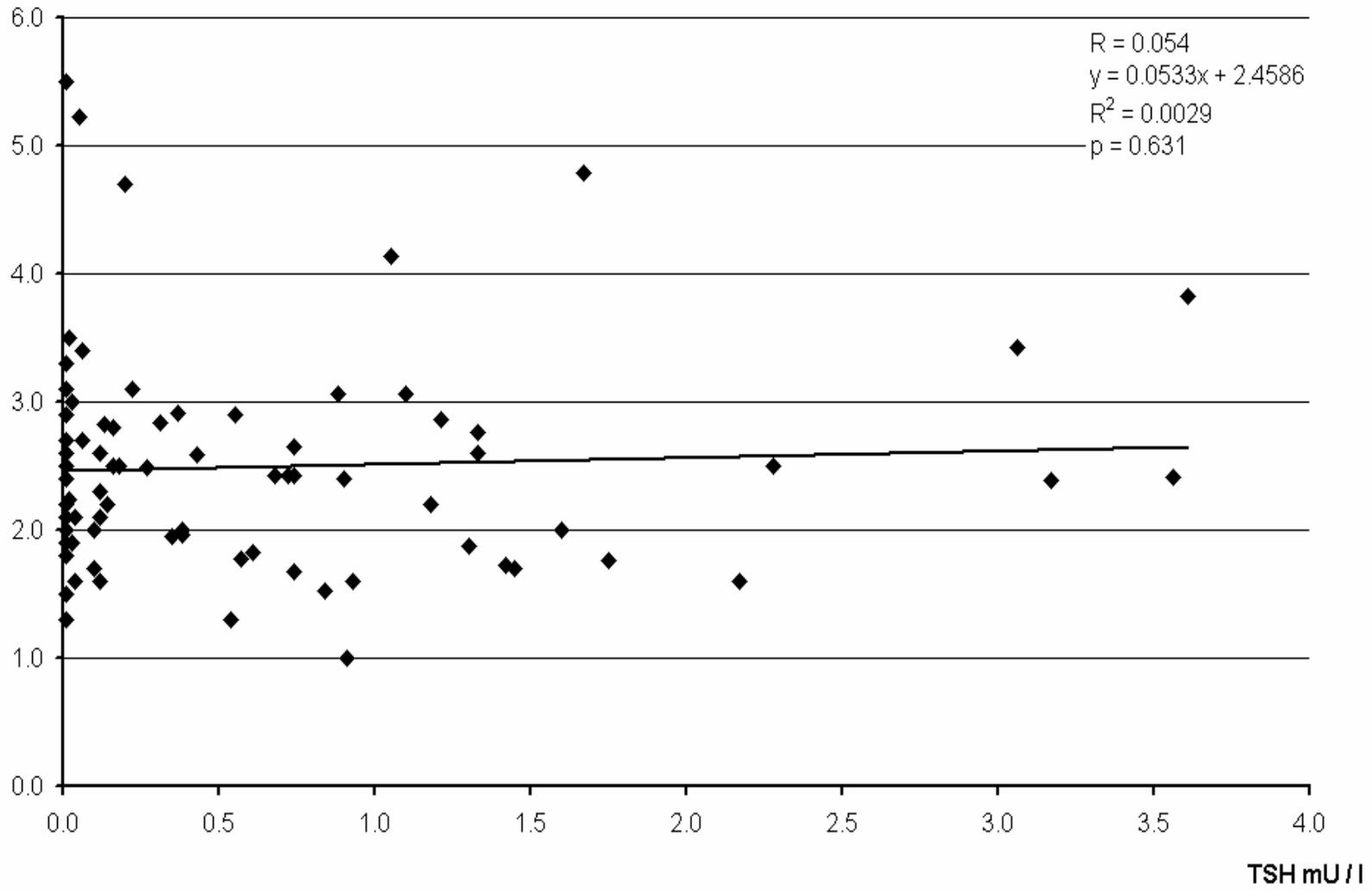
Graphik 3

INR



Graphik 4

INR



Graphik 5

## **8. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack für die Überlassung des Themas und die umfassende wissenschaftliche Betreuung.

Darüber hinaus danke ich vor allem Herrn Dr. med. Jan Bucerius für seine hervorragende Betreuung und große Unterstützung.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Familie, allen voran meinem Bruder für seine technische Hilfe, die ich gerne und oft in Anspruch genommen habe, meinem Vater für seine oft undankbare Arbeit als Lektor, meiner Mutter für die ausgezeichnete Verpflegung und meiner Großmutter dafür, dass sie mich stets in ihre Gebete eingeschlossen und die Hoffnung nie aufgegeben hat.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner freundlichen Sponsorin, Frau Graff.